

**KRYOCHIRURGIE –
GRUNDLAGEN, ERGEBNISSE, INDIKATIONEN**

Verena Beutel

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551927_0004

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.med. G.Heberer

KRYOCHIRURGIE -

GRUNDLAGEN, ERGEBNISSE, INDIKATIONEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Verena Beutel

aus

München

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.G. Feifel

Mitberichterstatter: Prof.Dr.G. Heberer

Dekan: Prof.Dr.W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.3.1979



Inhaltsverzeichnis

Vorwort	Seite	1
Einleitung	"	1
I) Theoretische Grundlagen		
1) Kryobiologische Forschung		
a) Mechanismen des Zelltodes	"	2
b) Histologie der Kryonekrose	"	5
c) Die Kryoläsion beeinflussende Faktoren	"	7
2) Methoden und Instrumente	"	10
3) Klinische Anwendungsbereiche		
a) Dermatologie	"	11
b) Ophthalmologie	"	12
c) Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde	"	13
d) Neurochirurgie	"	14
e) Gynäkologie	"	15
f) Urologie	"	16
g) Allgemeine Chirurgie	"	17
4) Kryoeimmunologische Forschung	"	20
II) Klinische Untersuchungen		
1) Krankengut und Methoden	"	21
2) Ergebnisse und Verlaufsbeobachtung		
a) Ergebnisse	"	26
b) Kasuistik	"	28
c) Vergleichsgruppe	"	36
3) Diskussion	"	39
III) Zusammenfassung	"	44
Literaturverzeichnis	"	46

Vorwort

Der Einsatz und die Wirkung kryochirurgischer Methoden beim Menschen wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt. Während ein Teil der Autoren die Kryochirurgie nur als Palliativmaßnahme bei malignen Tumoren ansieht, liegen andererseits Mitteilungen vor, die über kryochirurgisch induzierte spezifische Tumor-Antikörper berichten. Im deutschsprachigen chirurgischen Schrifttum finden sich relativ wenige Arbeitsgruppen, die über größere Erfahrungen mit der Kältetechnik verfügen. Die vorliegende Arbeit hatte sich deshalb die Aufgabe gestellt, mit Hilfe der erreichbaren Literatur den gegenwärtigen Wissensstand über die Auswirkungen tiefer Temperaturen auf lebendes Gewebe darzustellen.

Mittelpunkt der Untersuchung sollte die Verlaufsbeobachtung bei Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik München sein, die einer kryochirurgischen Behandlung unterzogen wurden. Die hierbei gewonnenen Ergebnisse sollten mit denjenigen anderer Autoren verglichen werden. Abschließend sollte die Indikation für den Einsatz der Kryonekrose im chirurgischen Fachgebiet kritisch besprochen werden.

Einleitung

Die Anwendung von Kälte in der Medizin umfaßt verschiedene Methoden mit verschiedenartiger Zielsetzung: 1) allgemeine Temperatursenkung auf $28-33^{\circ}\text{C}$ bei kontrollierter Hypothermie (engl.: cooling) zum Zwecke der Kreislaufunterbrechung, z.B. bei Operationen an den Herzklappen oder zur Stoffwechseldrosselung (63); 2.) lokale Unterkühlung von Extremitäten auf 4°C (engl.: supercooling) bei Amputationen (41); 3.) lokale Vereisung (engl.: freezing) zur Vernichtung von Zellen in vivo bei Temperaturen unter -20°C . Die letztgenannte Methode nahm

ihren Anfang in der Mitte des vorigen Jahrhunderts, als die physikalisch-technischen Voraussetzungen für die Anwendung flüssiger Gase geschaffen wurden; hierdurch wurden oberflächliche Hautveränderungen mit CO₂-Schnee und flüssiger Luft entfernt. Aber erst die technische Verfeinerung und die Erkenntnisse der seit 30 Jahren existierenden kryobiologischen Forschung verhalfen der Methode zu ausgedehnter klinischer Anwendung.

Seit COOPER und LEE 1961 mit flüssigem N₂ die ersten kontrollierten Vereisungen bei Parkinson-Patienten durchführten, sind viele technische Varianten entwickelt worden. In fast allen operativen Fächern wurde die Anwendbarkeit geprüft, wobei im wesentlichen amerikanische Ärzte Pionierarbeit leisteten. Auch in Europa wurden einzelne Ansätze gemacht, jedoch scheinen viele Autoren vor den noch zu besprechenden Grenzen der Kryochirurgie zu resignieren, ja selbst die Bezeichnung -"chirurgie" ist zur Zeit noch umstritten.

THEORETISCHE GRUNDLAGEN

Für eine erfolgreiche und komplikationsarme Anwendung kryochirurgischer Methoden ist die Auseinandersetzung mit den physikalischen und biologischen Grundlagen der Kältewirkung in vivo erforderlich. Dabei stehen jene Vorgänge, die zum Absterben der Zelle führen, sowie Reaktionen an den Gefäßen im Mittelpunkt des Interesses. Histologische Untersuchungen dienen dem Verständnis der Heilungsvorgänge. Nach Darstellung der kryobiologischen Grundlagen sollen verschiedene Friermethoden, ferner die Anwendung in den operativen Fächern mit ihren Indikationen und schließlich einige Aspekte der kryoimmunologischen Forschung gezeigt werden.

1) Kryobiologische Forschung

- a) Mechanismen des Zelltodes: Bereits vor mehr als 20 Jahren wurden von MERYMAN (56) und MAZUR (53) die physikochemischen Grundlagen erarbeitet und mathe-

matisch untermauert, die zur Entwicklung kryobiologischer Forschung notwendig waren. Allerdings handelte es sich um in-vitro-Studien an Erythrozyten und Hefezellen, deren Ergebnisse nicht ohne weiteres auf lebende Gewebe übertragen werden können.

Von MERYMAN stammt die später von GOTTSCHALK übernommene Theorie der homogenen und heterogenen Nukleation (56,34): Rasches Frieren auf -50°C und darunter führt sowohl zu extrazellulärer Eiskristallbildung (= homogene Nukleation), während langsame Temperatursenkung auf -15°C nur extrazelluläre Kristallbildung bewirkt, die die Zellen zwar komprimiert, aber nicht letal schädigt (= heterogene Nukleation). Da mit steigender Kühlgeschwindigkeit die Kristalle immer kleiner werden -- die Vitrifikationsgrenze liegt bei -130°C , d.h. an diesem Punkt ist kein Kristallwachstum mehr möglich --, können Zellen bei extremen Friereschwindigkeiten und raschem Auftauen überleben.

Mit WOHLRAB (84) unterscheidet man drei Möglichkeiten zu frieren:

- 1) langsam ($\sim 1^{\circ}\text{C}/\text{Min.}$): Zu 90% extrazelluläre Eisbildung, die zu Dehydrierung und Deformierung der Zellen führt
- 2) schnell ($\sim 100^{\circ}\text{C}/\text{Min.}$): Kristallbildung auch intrazellulär, da H_2O die Zelle nicht schnell genug verlassen kann
- 3) ultraschnell ($\sim 500^{\circ}\text{C}/\text{Min.}$): keine Kristallbildung, Struktur und Funktion der Zelle bleiben im Zustand der "Vita minima" erhalten.

Der für die Kryochirurgie interessante Bereich liegt bei einer Friereschwindigkeit von $100 - 200^{\circ}\text{C}/\text{Min.}$, denn es geht um ein möglichst sicheres Absterben von nicht erwünschtem Gewebe.

Der Zelluntergang wird von verschiedenen Autoren mit unterschiedlichen Mechanismen zu erklären versucht. Es handelt sich um einen komplexen Vorgang, der auf zum Teil bewiesenen, zum Teil noch hypothetischen Faktoren beruht. Eine Übersicht hierzu gibt Tabelle 1:

Autor	Theorie
MAZUR	Zwei-Faktoren-Hypothese (je nach Kühlgeschwindigkeit Dehydration oder intrazelluläre Kristallbildung)
LOVELOCK	Osmotischer Schock (Elektrolytkonzentrierung führt zu Membranruptur)
FRASER	Anoxie (durch vaskuläre Stase und ischämische Infarzierung)
HOLDEN	Sofortwirkung (mechanisch, chemisch) verzögerte Wirkung (Anoxie) Spätreaktion (immunologisch)

Tab.1: Mechanismen des Zelltodes

MAZUR vertritt die Zwei-Faktoren-Hypothese (54), nach der die Zelle, je nach Kühlgeschwindigkeit, auf Unterkühlung nur auf zweierlei Art reagieren kann: bei langsamem Frieren mit Dehydration (durch extrazelluläre Kristallbildung wird Lösungswasser entzogen, es kommt zu toxischer Elektrolytkonzentration, die einen Ausstrom von Wasser zur Folge hat), bei schnellem Frieren mit intrazellulärer Kristallbildung (das Wasser hat keine Zeit, die Zelle zu verlassen). Letztere ist für die Letalität der Zelle verantwortlich, sie hängt von verschiedenen Größen ab: von der Größe der Zelle, ihrer Wasserdurchlässigkeit und entscheidend von der Auftaugeschwindigkeit; je größer die Zelle und je weniger permeabel, desto eher tritt die Kristallbildung innerhalb der Zelle ein; je langsamer das Auftauen erfolgt, desto ausgeprägter ist die Rekristallisation, d.h. das Kristallwachstum zwischen -20° und 0° C. Die Auftauzeit läßt sich klinisch leider kaum beeinflussen, sie hängt von der Vaskularisierung des Gewebes ab. Im Gegensatz zu MAZURs Theorie steht FRAZERs Behauptung, langsames Frieren sei am letalsten (23), ebenso COOPERS Empfehlung, rasch aufzutauen (12)

Weitere Schädigungsmechanismen werden von anderen Autoren diskutiert. LOVELOCK (12,53) spricht vom "osmotischen Schock": durch die Elektrolytkonzentrierung in der Zelle trete eine Schädigung der Membranlipide mit Ruptur der Zellmembran auf, die zum Einstrom von Wasser führt. pH-Verschiebungen mit Denaturierung der Zellproteine sind als Endglied in der Ursachenkette zu sehen.

Im Gegensatz zu allem bisher Genannten sieht FRASER als letalen Faktor Nr.1 die Anoxie an, die durch vaskuläre Stase und ischämische Infarzierung auftritt (22). Daß sich diese erst im Laufe einiger Stunden entwickelt, konnte er dadurch nachweisen, daß sofort nach dem Frieren entnommene Zellen überlebten, nicht aber solche, die erst nach 24 Stunden entnommen wurden. Damit dürfte die entscheidende Rolle vaskulärer Stase bewiesen sein.

HOLDEN schließlich beschreibt drei Wirkungen der Kälteapplikation (43): eine Sofortwirkung (mechanische und chemische Zellschädigung), einen verzögerten Effekt (ischämischer Infarkt, der zu Anoxie und pH-Verschiebung führt) und eine Spätreaktion (Entwicklung humoraler Antikörper gegen Tumorantigene), auf die weiter unten näher eingegangen wird.

Zusammenfassend können folgende Faktoren als gesichert gelten: intrazelluläre Kristallbildung durch schnelles Freieren, Rekristallisation, d.h. Schädigung durch Kristallwachstum bei langsamem Auftauen, Membranruptur durch Elektrolytkonzentrierung, zelluläre Anoxie und Bildung humoraler Antikörper.

b) Histologie der Kryonekrose: Die Größe des harten, gelblich-weißen Eisballes entspricht keineswegs der Ausdehnung der Nekrose, da die Zellen in vivo erst bei -15°C absterben. Man unterscheidet das Nekrosezentrum und eine schmale, aus nur wenigen Zellagen bestehende Übergangszone, deren Rand dem sichtbaren Kugelrand entspricht (71). Eine Demarkationslinie trennt Zentrum und Übergangszone, die auch "kritische Zone" genannt wird, da ein Überleben von Zellen aus diesem Bereich möglich ist, in vivo jedoch keine Rolle spielt, da der Mechanismus der ischämischen Infarzierung für eine homogene Zellschädigung innerhalb der Nekrose sorgt (28).

Gefrorenes Gewebe wurde von verschiedenen Autoren tierexperimentell sowohl makro- als auch mikroskopisch untersucht und in ähnlicher Weise beschrieben. Sie unterscheiden fünf Phasen (7,23 ,30,35):

- 1) Gefrierphase (Minuten): steinharter, gelblichweißer Eisball

- 2) Auftauphase (~ 6 Min., variiert je nach Vaskularisierung): dunkelrote Verfärbung durch Vasodilatation und Erythrozytenkongestion in den kleinen Gefäßen, ödematöse Quellung durch Zelldissoziation.
- 3) Kongestionsphase (30 Min. - 24 Std.): Thrombosierung der Gefäße und Bildung von Extravasaten (Rhexisblutung durch direkte Kältewirkung, Diapedesisblutung durch vaskuläre Stase (35)) Lichtmikroskopisch sind Zellschrumpfung mit Kernpyknose und mit Erythrozyten gefüllte Interstitien erkennbar.
- 4) Nekrosephase (nach 24 Std.; FRAZER spricht von einheitlicher Nekrose erst am 3.Tag (22), GOTT-SCHALK erst am 4.Tag (35), was auf unterschiedliches Friermaterial zurückzuführen ist):
 Vollständige Nekrose, die einem ischämischen Infarkt gleicht: graue trockene Koagulationsnekrose mit scharfer Begrenzung zum Gesunden, mit Kernpyknose, leukozytärer Demarkierung und peripherer Granulationsgewebsbildung (Fibroblastenaktivität, Lymphocyten, Plasmazellen, Kapillarsprossung), die sich jedoch auf einen schmalen Randsaum (1mm) beschränkt. Dieser Zustand entspricht dem klinischen Begriff "Schorf". Die dazu führenden Mechanismen erhellen licht - und elektronenmikroskopische Studien (81,82,23): Mitochondrienschwellung mit Matrixaustritt, Ribosomenablösung, Kernpyknose mit Chromatinaggregation, Vakuolenbildung im Cytoplasma und Membranruptur, die von WOHLRAB (84) behauptet, von WHITTAKER jedoch bestritten wird (82). Dieser konnte ferner elektronenmikroskopisch nachweisen, daß intrazelluläres Frieren mit Bildung vieler kleiner Kristalle im Zentrum der Nekrose einhergeht, extrazelluläres mit Kompression der Zellen durch große Kristalle in der Peripherie (82).
- 5) Regenerationsphase: nach Schorfabstoßung wird der Ulcusdefekt innerhalb von drei bis vier Wochen vom Rande her epithelisiert, es bildet sich eine kaum sichtbare fibröse, reaktionslose Narbe, die leicht depigmentiert oder atrophisch sein kann.

Bedeutend und charakteristisch für die Kryonekrose sind also drei Dinge: das ausgezeichnete kosmetische Ergebnis, fehlende Entzündungsreaktionen und die aseptische Natur der Nekrose, die von NOLAN tierexperimentell erforscht wurde (60): Brandwunden von mit N_2 -Spray behandelten Tieren sezernierten nur halb so lang wie andersartig versorgte, sie blieben trocken und unempfindlich und zeigten keine Entzündungsreaktion. Der bei anderen Nekrosen als idealer Nährboden für Bakterien dienende Zellinhalt scheint durch den Friervorgang in seiner Struktur so verändert zu werden, daß eine aseptische Nekrose resultiert. Allerdings scheint dies nur für Zellen an deren Oberfläche zu gelten.

Ein wesentliches Merkmal der Kryonekrose, ihre Homogenität, trifft für zwei Gewebearten nicht zu: Knochen und große Gefäße. Hier werden die Strukturen zwar auch gefroren und erleiden auch eine geringgradige Veränderung, sie gehen aus dem Friervorgang jedoch ohne Funktionsverlust hervor, dank ihrer elastischen und anorganischen Elemente. Aus histologischen Untersuchungen verschiedener Autoren geht hervor (3,27,36), daß kleinere Gefäße wie Arteriolen und Venolen thrombotisch verändert werden, diffuse Kapillarblutungen somit rasch sistieren, während mittlere und große Gefäße zwar mit Adventitiaödem und Intimafibrose reagieren, in ihrer Grundstruktur und Funktion jedoch nicht beeinträchtigt werden. Es besteht somit bei kryochirurgischen Eingriffen nicht die Gefahr einer Ruptur oder Arrosionsblutung aus benachbarten größeren Gefäßen (36). Während GANZ (27) davor warnt, sich auf die hämostyptische Wirkung zu verlassen und von Blutungen bei HNO-Operationen berichtet, werden von HAU-SAMEN (39) die hämostatischen Eigenschaften hervorgehoben; er spricht von rascher Thrombusbildung aufgrund verkürzter PTT-Zeit und vorzeitiger Faktorenfreisetzung aus den Thrombozyten und berichtet von der komplikationslosen Kryoapplikation im HNO-Bereich bei Hämophilie A.

c) Die Kryoläsion beeinflussende Faktoren:

Für den Chirurgen sind folgende Fragen von Interesse:

- 1) Wie läßt sich die Friertiefe bestimmen, um ein Mit-
erfassen benachbarter gesunder Strukturen zu vermeiden?

- 2) Wann ist der maximale Friereffekt erreicht?
- 3) Wieviele Frierzyklen sind sinnvoll?

Um praktisch anwendbare Kenntnisse über die Voraussagbarkeit der Ausbreitung von Kälteläsionen zu erlangen, hat GILL (29,30) in mathematisch-physikalischen in-vitro-Versuchen verschiedene Einflüsse studiert, weist aber gleichzeitig darauf hin, daß eine direkte Übertragung auf in-vivo-Verhältnisse unrealistisch sei. Dennoch ist es nützlich, sich mit seinen Beobachtungen auseinanderzusetzen.

Ad 1): Die Größe des entstehenden Eisballes hängt ab von der Sondentemperatur, der Frierdauer und der Beschaffenheit des Gewebes. GILL fand eine lineare Beziehung zwischen Sondentemperatur und Eisvolumen, das nach 120 Min. (klinisch nach 15 Min.) sein Maximum erreicht, d.h. sein thermodynamisches Gleichgewicht. Objektive Daten über den Temperaturgradienten in der Umgebung des Eisballes lassen sich klinisch mit Hilfe von Thermofühlern gewinnen, die in bestimmten Abständen von der Eisfront (1-6mm) ins Gewebe eingestochen werden. Da eine lineare Beziehung zwischen angezeigter Temperatur und Entfernung vom Eisrand besteht, läßt sich die Friertiefe am Temperaturgradienten ablesen.

Ist die Verwendung von Thermofühlern aus praktischen Gründen nicht möglich -z.B. bei Prozessen im Rectum -, so mag die von TORRE (77) empfohlene Schätzung der Eisausdehnung nach der Formel Friertiefe/sichtbarer Durchmesser = $5/6$ hilfreich sein (gilt für Sondendurchmesser von 1,5 cm; bei Durchmessern von 1 cm gilt $4/5$, von 0,45 cm gilt $1/2$)

Die Umgebungstemperatur, d.h. die Temperatur in unmittelbarer Nähe der Sonde, spielt bei Anwendung in Körperhöhlen eine Rolle; hier muß mit längeren Frierzeiten gerechnet werden. GILL beobachtete eine 5%ige Volumenzunahme der Eiskugel pro Grad C Temperatursenkung. Die Osmolalität des Gewebes dagegen ist nur von theoretischem Interesse, obgleich eine Volumenabnahme mit steigender Osmolalität registriert wurde; die sehr geringen Unterschiede von Organ zu Organ fallen jedoch nicht ins Gewicht.

Entscheidenden Einfluß hat die Wärmeleitfähigkeit des Gewebes, die bei Malignomen geringer zu sein scheint (22) wegen der größeren Dichte. Andererseits ist die relative Kryoresistenz bösartiger Tumoren eine Folge ihrer starken Durchblutung, da das Wärmepotential der Gefäße der Kälteausbreitung entgegenwirkt. In einer tierexperimentellen Studie hat ROTHENBORG (64) den Effekt der Blutleere auf die Auftauzeit beschrieben: nach Drosselung der arteriellen Zufuhr verlängerte sie sich aufs Dreifache.

- Ad 2) Der maximale Friereffekt, d.h. die Zeit, die bis zur Ausbildung eines thermodynamischen Gleichgewichts zwischen fortschreitender Eisfront und Gewebe vergeht, beträgt 120 Min. (29), klinisch nur 15 Min.; zu diesem Zeitpunkt sind 80% des Maximalvolumens einer Vereisungszone bei gegebener Temperatur und Sonden-durchmesser erreicht. In der Praxis genügen wenige Minuten. Für die Letalität der Zellen ist, wie bereits ausgeführt, weniger die absolute Frierdauer als vielmehr die Frier- und Auftaugeschwindigkeit entscheidend (s.S.4).
- Ad 3) Wiederholt man den Friervorgang unmittelbar nach dem Auftauen, so läßt sich der maximale Friereffekt und somit der klinische Erfolg nach Ansicht mehrerer Autoren steigern (22 ,28,57). Die größere Wärmeleitfähigkeit, plausibel durch Auflösung der Zellgrenzen nach dem ersten Frieren, führt zu neuen Volumenmaxima, insbesondere bei fortschreitender Erniedrigung der Sondentemperatur. Den größten Friereffekt erzielte GILL nach 5 bis 7 Wiederholungen mit jeweils fallenden Temperaturen. Nach seiner Ansicht ist die erhöhte Wirksamkeit nur auf die Volumenvergrößerung zurückzuführen. Man fragt sich jedoch, ob nicht noch andere Faktoren eine Rolle spielen, liest man von den eindrucksvollen Versuchen MORITAS (57), der die Rezidivquoten von Mamma-Carcinomen an Mäusen nach verschiedenen häufiger Kältebehandlung beschreibt: 80% Rezidive nach 1 Mal, 50% nach 2 Mal, 10% nach 5 Mal; er postuliert 9 Wiederholungen, die zu 99%iger Heilung führen müßten.

Möglicherweise handelt es sich um eine radikale Erfassung des Tumors, die nach einmaligem Frieren aufgrund des zu geringen Friervolumens nicht gewährleistet ist.

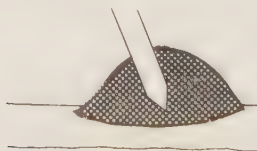
2) Methoden und Instrumente

Lange bevor COOPER 1961 das geschlossene Kryosystem erfand, mit dem die exakt dosierbare Anwendung von flüssigem N_2 möglich wurde, gab es bereits Versuche, Tumoren mit Kälte zu behandeln. Verwendet wurden Eis, flüssige Luft, CO_2 -Schnee und flüssiger N_2 am Tupfer (70); hiermit waren jedoch keine tiefen Nekrosen zu erzielen. Heute verwendet man Geräte, bei denen das Gas in flüssiger Form unter Druck steht und bei Ausdehnung der Umgebung, also dem Gewebe, Wärme entzieht.

Dreierlei Gase kommen in Betracht: N_2 (Siedepunkt bei $-195,8^\circ C$), N_2O (Siedepunkt bei $-89^\circ C$) und CO_2 (Siedepunkt bei $-78^\circ C$). Vergleichsstudien haben gezeigt (61), daß CO_2 eine sehr oberflächliche Wirkung hat und nur in der Dermatologie sinnvoll eingesetzt wird. N_2O ist zwar billiger als N_2 , die erreichbare Gewebstemperatur liegt aber nur bei $-37,5^\circ C$ und die Mindestfrierdauer beträgt 3 Minuten, ferner sind Nebenwirkungen wie Schmerz und Blutung etwas häufiger. N_2 wirkt am destruktivsten, es werden Gewebstemperaturen von $-65,5^\circ C$ erreicht; empfohlen wird eine Frierdauer von $1\frac{1}{2}$ - 2 Min., je nach Gewebsmasse (70,83). Der Nachteil von flüssigem N_2 liegt in der Anschaffung des teuren Gerätes und der häufigen Belieferung, da ein großer Teil trotz richtiger Lagerung in Dewar-Gefäßen verdampft. Seine Verwendung dürfte also auf größere Kliniken beschränkt sein.

Grundsätzlich lassen sich drei Arten der Anwendung unterscheiden (8,37):

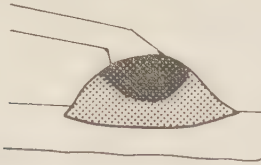
1) Penetrierendes Frieren (Abb.1):



Die Sonde wird vor dem Frieren ins Gewebe eingestochen. Der Nachteil liegt in der Gefahr der Zellverschleppung.

Abb.1: Frieren durch Penetration ("penetrating freezing")

2) Kontakt-Frieren (Abb.2):



Das flächenhafte Sondenende erzeugt eine zwiebel-schalenförmige Läsion. Geeignet sind Tumoren mit gleichmäßiger Oberfläche.

Abb.2: Frieren durch flächenhaften Kontakt ("contact freezing")

3) Sprüh-Methode: bevorzugtes Verfahren in der Dermatologie,

für oberflächliche oder ulcerierende Prozesse. Das gesunde Gewebe muß sorgfältig abgedeckt werden. Nachteilig sind Unkontrollierbarkeit und fehlende Gewebskompression (9) (Abb.3).



Abb.3: "Spray freezing"

Eine Bereicherung würde das von LANGER beschriebene Kryorektoskop darstellen, bei dem Sonde und Optik kombiniert sind (47).

Näheres zum Gerät im klinischen Teil (Seite 24).

3) Klinische Anwendungsbereiche

a) Dermatologie:

In diesem kryotherapeutisch traditionsreichsten klinischen Fach wurden bereits um die Jahrhundertwende oberflächliche Hautveränderungen (Präkanzerosen, benigne Tumoren) mit N_2 -getränkten Baumwolltupfern erfolgreich behandelt (87). Um größere Friertiefen zu erreichen, verwendete ZACARIAN 1964 Kupferscheiben, die jedoch für Tumoren mit unregelmäßiger Oberfläche nicht geeignet waren; diese werden heute idealerweise mit dem Sprühverfahren oder penetrierendem Frieren angegangen (78,87).

Indiziert ist die Vereisung bei lokaler Inoperabilität wegen Unzugänglichkeit (z.B. Knorpel in der Nähe), bei großflächigen Präkanzerosen (Zustand nach Bestrahlung, Xeroderma pigmentosum) und bei Tumorrezidiven (28).

Nachfolgend eine Übersicht über die bisherige klinische Erfahrung in Tabelle 2 (77,66,31,28,23,44):

Gutartig	Warzen, Kondylome, Papillome, Naevi, Keloide, Keratosen, Hämangiome (kavernöse besser als kapilläre)
Semimaligne	Leukoplakien, M.BOWEN, Basaliome (ideal, da lokal begrenzt)
Malignome	Lippen-Carcinome, Spinaliome, Hautmetastasen sprechen sehr gut an, ebenso rezidivierende Brustwand-Carcinome

Tabelle 2: Anwendung der Kryotherapie in der Dermatologie

Bei der Behandlung von Malignomen handelt es sich meist um eine palliative Maßnahme; ein kurativer Einsatz kommt nur dann in Frage, wenn andere Therapieformen kontraindiziert sind und bei der ersten Sitzung Radikalität gewährleistet ist.

Alle Autoren betonen das ausgezeichnete kosmetische Ergebnis, das bei Prozessen bis zu 5 cm besser ist als mit anderen Methoden. Narbenlose Abheilung ist häufig. Auf Lokalanästhesie kann verzichtet werden. An Nebenwirkungen können eindrucksvolle Ödeme im Gesicht und migräneartige Kopfschmerzen auftreten (78), gelegentlich werden Depigmentierungen beobachtet (87).

b) Ophthalmologie:

Bereits 1918 wurden Netzhautablösungen mit CO₂-Schnee behandelt (44), seit 1961 fand die Kryosonde durch KRWAWICZ weite Verbreitung, heute ist sie eine wertvolle Alternative in folgenden Fällen:

- Katarakt: Die Sonde wird am oberen Linsenpol bei Raumtemperatur angesetzt, nach wenigen Sekunden Frieren (-80°C sind optimal) haftet die Linse fest und kann nach enzymatischer Zonulyse durch Zug extrahiert werden.
Der Vorteil liegt im geringen Risiko von Kapselrissen und Glaskörperverlust, da sich der Zug gleichmäßig verteilen kann (10).
- Ablatio retinae: es wird durch die intakte Sclera gefroren, weder Sclera noch Chorioidea noch Glaskörper erleiden einen Schaden. Im Gegensatz zur Lichtkoagulation ist die Läsion überall gut kontrollierbar.

Geeignet sind Äquatoriale Netzhautrisse und senile Retinoschisis. Lokalisierte stationäre Ablösungen und Zysten werden erfolgreich begrenzt. Beim MARFAN-Syndrom mit Linsenluxation kann eine künstliche Ora serrata gebildet werden (13,44).

- Herpes-simplex-Keratitis:

von ausgezeichneten Ergebnissen berichten AMOILS (44), und KRAWICZ (46). Durch schnelles Frieren auf -80°C werden die Viren aus den Zellen freigesetzt und können durch Antikörper-enthaltendes Patientenserum, das lokal appliziert wird, inaktiviert werden. Dabei werden die Hornhautfasern nicht geschädigt, die Hornhaut bleibt transparent.

- Glaukom: bei Therapieresistenz kann der Ziliarkörper gefroren werden (Cyclocryotherapie) (44); es besteht allerdings die Gefahr von Blutungen in die Vorderkammer und von Iris- oder Bulbusatrophie.

- Tumoren: geeignet sind das HIPPEL-LINDAU-Syndrom (transsklerale Thrombosierung), das Retinoblastom (erregende Verletzung bei Tumoren bis 3 mm, und Lidtumoren, da der Tarsus kryoresistent ist (44).

- Extraktion von Fremdkörpern nichtmagnetischer Art und Verleisen der Conjunctiva bei Heuschnupfen sind möglich.

c) Halb-Nasen-Öhren-Heilkunde:

Sehr vorteilhaft für den stark vaskularisierten und von Knötchenartigen Strukturen begrenzten Mund- und Nasalbereich wirkt sich die Kryoresistenz von größeren Gefäßen aus (s. 2.7), vorausgesetzt, daß diese selbst nicht befallen sind. So können unzugängliche und in der Nase großer Gefäße liegende Tumoren angegangen werden. Funktionell wichtige Strukturen werden nicht geteilt.

Bei lokaler Inoperabilität sind folgende Indikationen zur Kryotherapie grundsätzlich gegeben: allgemeine Inoperabilität, gutartige Tumoren, Versagen anderer Therapieformen wie Exzision, Radiatio, Zytostatika.

Außer der palliativen Wert gibt es sehr unterschiedliche Meinungen, während BILLYK von enttäuschenden Ergebnissen

wegen Blutungen spricht (15), betont HOLDEN den psychologischen Aspekt der Palliation (42). Von allen Autoren wird die Methode als wertvolle Ergänzung zur Exzision angesehen (9,15, 42). Empfohlen wird Kontaktfrieren und Sprühen bei diffusen Prozessen in der vorderen Mundhöhle.

Über folgende Krankheitsbilder wurde berichtet (Tab.3) (13,44):

Gutartig	Tonsillektomie (Lokalanästhesie möglich; setzt kooperativen Patienten voraus) Glossopharyngeusneuralgie (Zerstörung des Nerven in der Fossa tonsillaris) Hämangiome (keine Blutung) Hypertrophische Rhinitis (Gefahr der Septumperforation) M.MENIERE: Bildung einer Endolymphfistel trans tympanal oder transmastoidal. Die Schwindelanfälle werden beseitigt. Tumoren (Spray oder N_2O)
Semimaligne	Keratosen, Papillome und Leukoplakien sind gut geeignet
Malignome	Spinaliome, Larynx- und Pharynx- Carcinome (Tracheostomie wegen Ödembildung evtl. erforderlich), Glomustumoren Der ganze Tumor soll in 1 Sitzung mit tiefstmöglichen Temperaturen, 1 cm im Gesunden, gefroren werden.

Tab.3: Kryotherapiemöglichkeiten in der HNO-Heilkunde

d) Neurochirurgie:

Grundsätzlich lassen sich durch Kälte neurologische Funktionen reversibel hemmen oder permanent zerstören. Beides geschieht in der sog. stereotaktischen Operation: Während die Randzone des Eisballes - sie ist 2-3mm dick und hat eine Temperatur von 0° bis 18°C - die Nachbarstrukturen reizt, kann sich der Chirurg an der Reaktion des Patienten über den Sitz der Sonde orientieren.

Folgende Krankheitsbilder lassen sich stereotaktisch günstig beeinflussen (13,44):

- Parkinsonismus: Die Cryothalamektomie führt in 90% der

- Fälle zur Beseitigung von Tremor und Rigor, nicht beeinflussen läßt sich dagegen die Akinesie, sie muß medikamentös behandelt werden. Je nach vorherrschender Symptomatik wird die Vereisung mit L-DOPA kombiniert.
- Dyskinesien: Chorea HUNTINGTON und Intentionstremor bei Multipler Sklerose lassen sich günstig beeinflussen.
 - Epilepsie: Cryoamygdalektomie bei schweren Verhaltensstörungen,
 - Zentrale, unbeeinflussbare Schmerzen: statt Leukotomie Vereisen des Tractus spinothalamicus,
 - Migräne: nach Vereisen der A.sphenopalatina und des gleichnamigen Ganglions besserte sich laut COOK (11) die Symptomatik in der Mehrheit der Fälle.

Die kryochirurgische Entfernung von Hirntumoren ist weniger wirksam als die Operation, der Vorteil liegt in der Sicherheit der Methode und in der geringen Belastung des Patienten (Lokalanästhesie). Infiltrierend wachsende Tumoren können nicht erfaßt werden.

Die transssphenoidale Hypophysektomie vermeidet eine Eröffnung des Schädels und ist indiziert bei Carcinometastasen, Adenomen und diabetischer Retinopathie. Die Liquorrhinorrhoe ist geringer als nach Bestrahlung, die Dura läßt sich bei transethmoidalem Zugang - unter Verwendung eines Operationsmikroskopes - erhalten (44).

e) Gynäkologie:

Die Anwendung der Kältesonde auf diesem Gebiet ist zwar wegen der guten Zugänglichkeit ideal, bleibt aber schwerpunktmäßig auf gutartige Cervix-Veränderungen beschränkt. Gearbeitet wird mit N₂O und angepaßter Sondenspitze (44).

- Das lohnendste kurative Behandlungsziel bietet die
- Chronische Cervicitis: sie kann ohne Anästhesie durchgeführt werden; im Gegensatz zur Kauterisierung besteht keine Gefahr der Narbenstenose. Wäßriger Ausfluß für einige Wochen muß in Kauf genommen werden. Eine Cervix-Insuffizienz tritt nicht auf.

Die Vereisung von Carcinomata-in-situ ist mit Skepsis zu betrachten, da tieferliegende Veränderungen unter Umständen nicht erkannt werden; hier bildet die Konisation weiterhin

die wirksamste Behandlungsmethode. Nur bei jüngeren Patientinnen kann die Vereisung wegen der geringeren Destruktion in Betracht gezogen werden - das gleiche gilt für kleine, präinvasive Vaginal-Carcinome -, jedoch nicht bei Befall der Endocervix (79).

Palliativer Einsatz ist dagegen wertvoll beim Cervix- und Vulva-Carcinom; hier ist auch eine Kombination mit Exzision günstig. Weitere Anwendungsmöglichkeiten:

- Condylomata acuminata: sie sprechen gut an. Im Bereich des Perineums ist Lokalanästhesie nötig; im Vulvabereich sollten bei multiplem Auftreten nicht alle Kondylome in 1 Sitzung gefroren werden, wegen massiver Ödembildung.
- Schwere uterine Blutungen bei Endometriose oder nach Knipsbiopsie können gut unter Kontrolle gebracht werden.

f) Urologie:

Seit GONDER 1964 die ersten Prostatektomien auf kryochirurgischem Weg durchführte (33), wurden weltweit Erfahrungen mit der neuen Methode gemacht; sie erwies sich zwar in bestimmten Fällen als vorteilhaft, die Komplikationen waren aber zum Teil beträchtlich, so daß die klinische Brauchbarkeit heute sehr umstritten ist. Auf urologischem Gebiet wurden ferner seit 1970 die immunologischen Auswirkungen der lokalen Vereisung auf den Gesamtorganismus erforscht (s.S.20).

Die Methodik weicht von der anderer Fachgebiete insofern ab, als nur ein Teilstück der Sonde, ca. 4 cm in der Nähe der leicht gebogenen Sondenspitze, vereist (vgl. Abb.4). Insufflieren von 200 - 300 cm³ Luft in die Blase verhindert unerwünschtes Anfrieren von Blasenschleimhaut. Der richtige Sondensitz läßt sich mit Hilfe eines Orientierungsknopfes, der von rektal getastet wird, kontrollieren. Der Wert von Thermofühlern in der Rectum-Vorderwand wird bezweifelt (38), rektale Palpation während des Frierens genügt.

Es gelten folgende Indikationen:

- Prostata-Adenome: nur bei allgemeiner Inoperabilität

Da die Schorfabstoßung mehrere Wochen dauert (nur 70% der von HASCHEK behandelten Patienten waren nach sechs

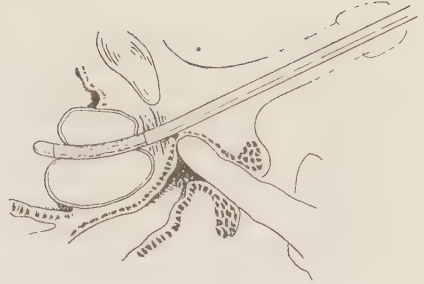


Abb.4: links die Sonde, wie sie von der Firma GRÜNENTHAL angeboten wird, - rechts die Sonde in Vereisungsposition (aus 38)

Wochen katheterfrei (38) , besteht die Gefahr aufsteigender Infektionen via Dauerkatheter. Die Abstoßung läßt sich durch enzymatische Nekrolyse oder nachfolgende transurethrale Resektion beschleunigen (33,38).

Wegen der Asymmetrie vieler Adenome ist eine radikale Entfernung meist nicht möglich, der palliativ geschaffene Tunnel reicht jedoch für einige Jahre.

Die funktionellen Spätergebnisse sind gut: keine Harnröhrenstrikturen, keine Rectum-Fisteln, keine Harnretention, keine oder nur passagere Inkontinenz.

- Prostata-Carcinome: nur palliativ bei stark blutenden Tumoren, zur Reduzierung der Tumormasse, Ein Rückgang von Metastasen nach wiederholtem Frieren wurde von einigen Autoren beobachtet (s.S.21).
- Blasen-Carcinome: da die Blasenwand relativ kryoresistent ist, besteht keine Gefahr der Perforation, Die Ureterenostien müssen mit Katheter geschützt werden.
- Penis-Carcinom: als Alternative zur Amputation (73), Befriedigende Ergebnisse wurden ferner bei Urethralstriktur und Sphinctersklerose erzielt.

g) Allgemeine Chirurgie:

Der erreichbaren Literatur nach zu urteilen wurden die meisten Erfahrungen auf proktologischem Gebiet gesammelt, hier wiederum überwiegend bei Hämorrhoiden. Einzelne Arbeitsgruppen

berichten von experimenteller und klinischer Vereisung von Organmetastasen (48), Knochentumoren (52) und Ösophagus-Carcinomen (37), so daß allgemeinverbindliche Indikationen noch nicht existieren. Von mehreren Autoren wird jedoch die vorteilhafte palliative Anwendung betont (6,8,24,47).

Nach BEAHRS (5) sollte man sich bei der Entscheidung zur Kryotherapie an drei Kriterien orientieren:

- 1) am Zustand des Patienten (allgemeine Operabilität)
- 2) an Art und Ausdehnung der zu behandelnden Veränderung (geeignet sind gut differenzierte und günstig lokalisierte Tumoren)
- 3) an der Erfahrung des Chirurgen.

Folgende Krankheitsbilder wurden kryotherapeutisch angegangen:

- Hämorrhoiden: bei gleicher Effektivität wie die Exzision (49) ist die Vereisung indiziert bei Risikopatienten. Am besten eignen sich Grad II und III, gefroren wird mit flüssigem N₂ je 2 Minuten im Zentrum eines Komplexes unter leichtem Sondendruck zur Erzeugung von Blutleere. Schleimhautinseln müssen erhalten werden, da sonst narbige Striktur droht; auch sollten die Hämorrhoiden nach Haften der Sonde angehoben werden, um den Sphincter zu schützen (65). Große prolabierende innere Hämorrhoiden werden besser erst ligiert, dann gefroren (62).

Mit zwei Ausnahmen betonen alle Autoren den komplikationslosen Verlauf: BARRON (4) beschreibt eine leichte Zunahme von Blutungen, GOLIGHER (32) beträchtliche Schmerzen in den ersten Tagen; nach DETRANO sollen dagegen die postoperativen Schmerzen wesentlich geringer sein als nach Exzision (16). Der einzige größere Nachteil liegt in der Absonderung großer Flüssigkeitsmengen für die Dauer von zwei bis vier Wochen.

- Rectum-Carcinom: an der kältesensiblen Darmschleimhaut kommt es wegen des zellreichen, faserarmen Gewebes zu rascher Schorfabstoßung und Epithelisierung (24,47). Den palliativen Vorteilen (Reduktion der Tumormasse, Beseitigung von Blutung, Schmerz und Foetor) steht die Nichtabsehbarkeit des Tumors gegenüber, ferner

relativ kurze symptomfreie Intervalle und die Gefahr der Perforation und Inkontinenz (28). LANGER beobachtete eine verlängerte Lebenserwartung im Vergleich zu radikaler Chirurgie, Zytostatika-Therapie und Radiatio (47), die jedoch von GAGE bestritten wird (24). WALZEL setzte die Kryosonde nicht nur ergänzend zur Resektion mit dem Ziel der Disseminationsprophylaxe ein, sondern auch als kurative (im Stadium $T_1N_0M_0$) und palliative Monotherapie (80).

- Lungen- und Lebermetastasen: indiziert ist die Vereisung bei Auftreten multipler Lungenmetastasen nach Exstirpation des Primärtumors ohne Lokalrezidiv, nicht jedoch bei extrathorakaler Metastasierung. Bei einigen Patienten war nach Monaten kein Tumor mehr nachweisbar (48). Der Vorteil liegt in der Schonung gesunden Parenchyms und in der genauen Abgrenzbarkeit.
- Knochentumoren: bei lokal destruktiven Prozessen (Metastasen, Chondrosarkome, Zysten) lassen sich durch Kombination von Curettage und Vereisung ausgedehnte Exzisionen und hohe Strahlendosen vermeiden (52).
- Sinus pilonidalis: GAGE plädiert für konservatives Vorgehen: vorsichtige Curettage nach Eröffnung des Sinus, dann 5 Minuten N_2 -Spray. Er erzielte gute, wenn auch relativ lange Wundheilungen und Rezidivfreiheit (26).

Über die bakterienfeindliche Natur der Kryonekrose und die Behandlung von Brandwunden wurde bereits auf Seite 7 (oben) berichtet.

Interessant für alle klinischen Fächer ist die Beobachtung eines Kalium-Anstiegs im Serum 24 Stunden nach Vereisung von Lebergewebe (58). Transaminasen und β -Glucuronidase waren ebenfalls erhöht. Es ist also auf Hyperkaliämie und Acidose im Anschluß an Kryotherapie zu achten.

4) Kryoimmunologische Forschung

Die von STRAUSS 1965 aufgestellte Hypothese, lokale Tumordestruktion (z.B. durch Elektrokoagulation) rufe eine Immunantwort im Organismus hervor (59), wurde seitdem von vielen kryochirurgisch tätigen Forschern - vor allem auf urologischem Gebiet - experimentell geprüft, mit zum Teil sehr ähnlichen Ergebnissen. Dabei dienten sowohl die Testikularanhänge von Kaninchen (69,85,88) als auch in Mäusen induzierte Tumoren als Versuchsgewebe (18,59). Es konnten zwar bisher keine beweisenden, für den menschlichen Organismus geltenden Daten gewonnen werden, es spricht jedoch vieles dafür, daß lokale Vereisung zu einer Immunantwort führen könnte, die klinisch im Rückgang von Metastasen Ausdruck findet.

Folgende Ergebnisse sind experimentell fundiert:

- 1) Bei den durch lokale Vereisung hervorgerufenen Antikörpern handelt es sich um humorale Autoantikörper aus der γ -Globulin-Fraktion (cytotoxische Immunantwort), die nach 7 Tagen ihren maximalen Blutspiegel erreichen (85).
Versuche mit Iso-Antigenen zeigten die gleiche Reaktion, die Antwort nach Vereisung erfolgte jedoch viel schneller (7 Tage statt 4 Wochen). Das gefrorene Gewebe wird daher auch als Kryo-Adjuvans bezeichnet.
Neben humoralen werden auch zelluläre Antikörper diskutiert (1).
- 2) Die Antikörper sind sowohl gewebes- als auch spezies-spezifisch (19,68,69).
- 3) Die Intensität der Immunantwort hängt sowohl von der Antigen-Dosis (85) als auch von der Anzahl der Wiederholungen ab (88). Dabei wirkt die erste Vereisung sensibilisierend, bei mehrmaliger Anwendung tritt eine Art Booster-Effekt ein: die Reaktion erfolgt schneller und mit höheren Antikörper-Titern.
- 4) Als Antigen wirkt das durch Vereisung modifizierte Gewebe, wobei es im Hinblick auf die Immunreaktion keine Rolle zu spielen scheint, ob der Tumor vereist wird oder exzidiert mit nachfolgender Reinjektion gefrorener Tumorzellen (18).

Da es sich also um einen rasch eintretenden und kurzfristigen Hyperimmunstatus handelt, fordern FARACI und BAGLEY als klinische Konsequenz eine wiederholte Kryobehandlung nach zwei Wochen, um im Falle nicht ausreichender Tumorentfernung Rezidive zu verhindern (20).

Die klinische Erfahrung ist bisher spärlich. ABLIN berichtet von Patienten mit Prostata-Carcinom, bei denen er nach wiederholtem Vereisen erhöhte Antikörper-Spiegel fand; ferner von einigen Metastasen-Remissionen, zum Teil mit vollständigem Verschwinden. Die geringe Fallzahl ist zwar nicht beweisend, das Phänomen verdient jedoch weitere Erforschung.

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN

1) Krankengut und Methoden

Der folgende Erfahrungsbericht aus der Chirurgischen Universitätsklinik München liefert Beobachtungen an 21 Patienten mit Rectum-Carcinom, die seit Mai 1976 kryochirurgisch behandelt wurden. Wegen des relativ kurzen Beobachtungszeitraumes von maximal 2 Jahren handelt es sich um Beschreibung und Diskussion früher Ergebnisse. Durch einen Vergleich mit einer im gleichen Zeitraum operativ versorgten Gruppe von Patienten mit Rectum-Carcinom soll versucht werden, Einflüsse der neuen Methode auf Lebensqualität und -dauer aufzuzeigen. Daß außerdem noch einige andere Tumoren kryotherapeutisch behandelt wurden, sei nur am Rande erwähnt.

Eine Übersicht über das Gesamtkrankengut gibt Tabelle 4:

Klin. Diagnose	Zahl der Patienten	♂:♀	Altersdurchschnitt (Jahre)	Histologie
Rectum-Ca (1 Anastomosenrezidiv)	21	15:6	71	Adeno-Ca
Anal-Ca	3	1:2	70	Plattenepithel-Ca

Klin. Diagnose	Zahl der Patienten	♂ : ♀	Altersdurch- schnitt in Jahren	Histo- logie
Lebermeta- stasen	3	3 : 0	58	Met. eines Adeno-Ca aus dem In- testinaltrakt
Gallenbla- sen-Ca	1	0 : 1	78	Adeno-Ca
Sarkomrezi- div	1	1 : 0	35	Epitheloid- zelliges Sarkom
Condylomata acuminata	2	2 : 0	23	Cond.acum.

Tab.4: Gesamtzahl kryochirurgisch behandelter Patienten

Die I n d i k a t i o n zur Vereisung wurde streng gestellt,
und zwar nach folgenden Kriterien:

- allgemeine Inoperabilität (n= 13):
z.B. hohes Alter, reduzierter Allgemeinzustand, kardiale oder pulmonale Affektionen
- Ablehnung einer Operation (n= 5)
- lokale Inoperabilität (n = 2)
- temporäre Inoperabilität (n = 1),
d.h. präoperative Devitalisierung des Tumors

Die A l t e r s v e r t e i l u n g der Patienten mit Rectum-Carcinom zeigt Abbildung 5:

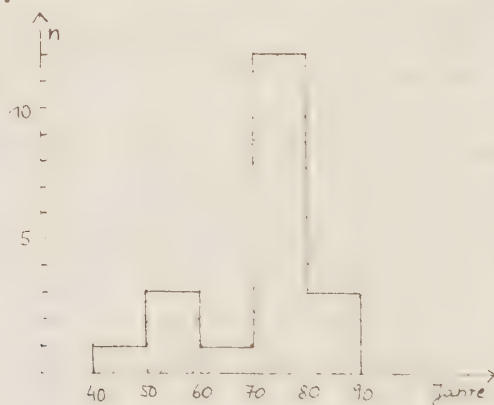


Abb.5: Altersverteilung der kryochirurgisch behandelten Patienten mit Rectum-Carcinom

Der für Rectum-Carcinome typische Altersgipfel zwischen 60 und 70 Jahren bleibt natürlich aus, weil das Operationsrisiko in diesem Alter noch nicht so groß ist, daß man auf operative Beseitigung des Tumors verzichtet. Bei den jüngeren Patienten (40-70 Jahre) handelt es sich in einem Fall um lokale Inoperabilität, in einem anderen um präoperative Devitalisierung; von 2 Patienten wurde trotz bestehender Operabilität (CS II) die Operation bzw. die Anlage eines Anus praeter verweigert.

Zur Charakterisierung und Stadieneinteilung von Rectum-Carcinomen gibt es mehrere Möglichkeiten, von denen die drei gebräuchlichsten hervorgehoben seien:

1) Histologisch und morphologisch:

- adenomatös (n=21) oder szirrhös (n=0)
- polypös mit sekundärer Ulzeration (n=15) oder zirkulär-stenosierend (n=6)

Eine Rolle spielt ferner der Differenzierungsgrad und die Höhenlokalisation, letztere entscheidet über den Metastasierungsweg (Pfortadertyp, Cava-Typ) und die Zugänglichkeit für die Sonde. 6 Tumoren waren sphincternah lokalisiert, 8 zwischen 6-10 cm, 7 bei 10 cm und höher.

2) Klinisch nach DUKES (17,40):

- A = Tumor auf die Rectumwand begrenzt (n=3)
- B = Infiltration des umgebenden Gewebes (n=6)
- C = Regionäre Lymphknotenmetastasen (n=7)
- D = Fernmetastasen (n=5)

3) Klinisch nach MASON (51,21):

"Clinical staging" = Stadien, die man mit dem Finger tasten kann; für Tumoren im distalen Rectum besonders geeignet (Abb.6):

- CS I : Tumor ist frei mit der Schleimhaut verschieblich, reicht bis zu Muscularis mucosae (n= 0)
- CS II: Tumor ist mit der Darmwand verschieblich, reicht bis zur Muscularis propria (n= 2)
- CS III: Tumor ist eingeschränkt verschieblich, infiltriert die gesamte Darmwand (n= 8)

CS III + M: zusätzlich Fernmetastasen (n=1)
 CS IV: Tumor ist fixiert, z.B. durch Knocheninfiltration (n=6)
 CS IV + M: zusätzlich Fernmetastasen (n=4)

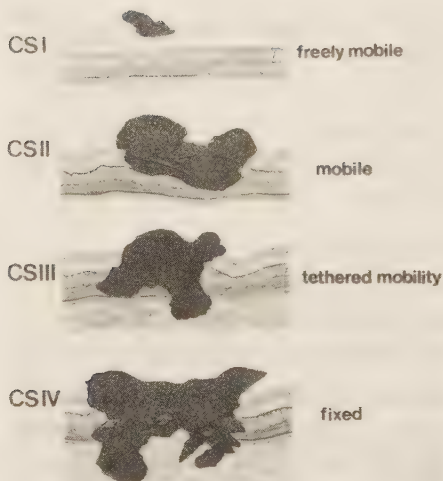


Abb.6: "Clinical staging"
 nach MASON (aus 21)

Die TNM-Klassifizierung eignet sich nicht für Rectum-Carcinome, da sich ein Befall intraabdomineller Lymphknoten klinisch nicht nachweisen läßt.

Methode der Kälteanwendung

Wir verwendeten den "Kryokauter 190" der Firma GRÜNENTHAL und die Krvosonde H 16 bzw. H 25 (Abb.7). Im vakuumisolierten Vorratsbehälter können 5 l flüssiger Stickstoff gelagert werden, sie reichen für ca. 25 Minuten Frieren, da ein großer Teil auch bei richtiger Lagerung verdampft. Die Sonde mit einem Durchmesser von 9,52 mm, die über eine hochvakuumisolierte Leitung mit dem Gerät verbunden ist, kann an der Frierfläche Thermofühler enthalten, die jedoch für Vereisungen im Rectum entbehrlich sind. Die Sondentemperatur wird am Gerät vorgewählt. Anfangs benutzten wir eine spitz zulaufende Sonde, mit der sich nur durch Einstechen (penetrating freezing) optimaler Kontakt zum Gewebe herstellen ließ. Sie wurde gegen eine flache Sonde ausgetauscht (Kontakt-Fr.)

Durchführung der Kryotherapie:

Die Patienten kamen in sediertem Zustand zur Behandlung. In den meisten Fällen genügte Lumbalanästhesie. Obwohl einige den Eingriff ohne jede Anästhesie tolerierten - sie beschrieben

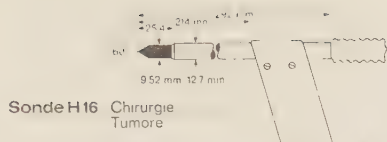


Abb.7: links die Kryosonde, rechts das Gerät (Kryokauter 190)

ein leicht unangenehmes Druckgefühl während des Frierens -, mußten wir auf die Tatsache Rücksicht nehmen, daß das Einführen des Rektoskops gerade beim Carcinom-Patienten sehr schmerzhaft sein kann; aus diesem Grund kam auch Lokalanästhesie nur selten in Frage. In nur wenigen Fällen war eine Kurznarkose erforderlich, zum Teil auf Wunsch des Patienten.

Die Lagerung erfolgte in Steinschnittlage, einmal in Seitenlage wegen Coxarthrose.

Nach Aufsuchen des Tumors mit dem Operationsrektoskop - für distale Prozesse genügt der Analsperrer - wurde die Sondenspitze aufgesetzt (Kontakt-Frieren) oder bei massiven Tumoren eingestochen (penetrierendes Frieren) und der Tumor unter Sicht vereist. Dabei sollte ein Anfrieren gesunder Schleimhaut wegen der Gefahr einer Narbenstenose vermieden werden.

Die Zeit bis zum Erreichen der gewünschten Sondentemperatur (-160°C) dauerte im Durchschnitt 30 Sekunden; sie ist abhängig vom Intervall zwischen zwei Frierzyklen und von der Umgebungstemperatur (s.S.8). Wird das Gerät mehrmals hintereinander benützt, verkürzt sich die Kühlzeit, und der Frier-effekt nimmt zu. Deshalb empfiehlt sich ein kurzes Vorfrieren der Sonde.

Je nach Tumorgröße ließen wir die Sonde einige Sekunden bis maximal 2 Minuten bei -160°C einwirken. Bei ausgedehnten Prozessen war multiples Frieren notwendig. Das Auftauen der Sonde dauerte konstant 45 Sekunden; sie darf während dieser Zeit nicht bewegt werden und sollte nicht gewaltsam entfernt werden, da es sonst leicht zu Blutungen kommt.

Die meisten Patienten konnten bereits nach einigen Stunden oder am folgenden Tag entlassen werden. Vorher wurden noch 10 ml Blut zur Bestimmung des CEA-Titers abgenommen (CEA = Carcinoembryonales Antigen).

Wegen der fehlenden Erfahrung mit dieser an der Chirurgischen Klinik erstmalig durchgeführten Behandlungsart wurden besonders strenge Vorsichtsmaßnahmen getroffen. Die Behandlung und die Nachuntersuchung wurden meist vom gleichen, maximal von 3 Untersuchern durchgeführt. Anfänglich wurde jeder Patient für 24 Stunden stationär aufgenommen. Rektoskopische Kontrollen erfolgten nach 3-6 Wochen, in viertel-jährlichen Abständen wurden Lunge und Leber radiologisch und sonographisch auf Metastasen geprüft. Nicht alle Patienten erschienen zum vereinbarten Termin, einer lehnte eine Weiterbehandlung ab.

2) Ergebnisse und Verlaufbeobachtung

a) Ergebnisse: (Patienten mit Rectum-Ca; n= 21)

Nach einer Verlaufsbeobachtung 10 - 24 Monaten leben noch 16 von 21 Patienten.

Als Kriterien des Behandlungserfolges wurden folgende Parameter gewählt:

- Allgemeinzustand (Gewichtsverhalten) nach subjektiven Angaben und objektiver Beobachtung

- Lokalbefund entsprechend der rektoskopischen Untersuchung
- Überlebenszeit
- Notwendigkeit eines operativen Eingriffs
- Komplikationen in Zusammenhang mit der Kälteanwendung

Im einzelnen ist folgendes Ergebnis erreicht worden:

- 1) Allgemeinzustand: Gebessert: 13
unverändert: 3
verschlechtert: 3
- 2) Lokalbefund: Klinisch + bioptisch zeitweise tumorfrei: 4
Tumormasse reduziert: 10
Lokalrezidiv (ohne Tumorfreiheit): 7
- 3) Überlebenszeit: 5 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum
- 4) Bei 3 Patienten war die Anlage eines Anus praeter nicht zu umgehen,
- 5) Komplikationen: Blutungen (kreislaufwirksam): 3
Perforation: 1
Narbenstenose: 3
Analekzem: 1
Partielle Inkontinenz: 1

Eine Übersicht über die Beobachtungszeiträume gibt Abbildung 8:

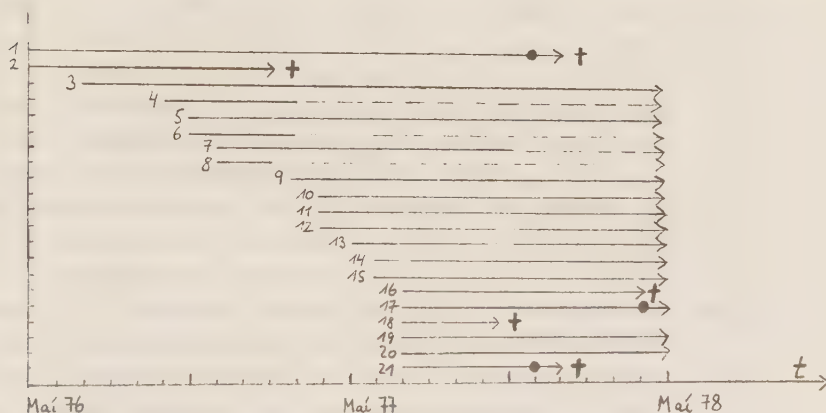


Abb. 8: Einzelne Beobachtungszeiträume von allen Patienten mit Rectum-Ca; ● = Anus praeter, + = verstorben
- - - = Beobachtung nicht möglich

Das Verhalten der CEA-Titer zeigt ein typischer Verlauf bei Patient 2 der Kasuistik (Abb.9).

Ergebnisse bei Anal-Carcinom (n=3):

- In einem Fall kam es nach Vereisung eines massiv stenosierenden Anal-Carcinom-Rezidivs (allgemeine Inoperabilität) zu drastischer Besserung des Allgemeinbefindens und des Lokalbefundes; der Patient war 4 Monate nach Behandlungsbeginn beschwerde- und rezidivfrei.
- Bei einer 82-Jährigen mit Fernmetastasen und fortgeschrittenem Lokalbefund (Vaginalinfiltration) konnte weder der Allgemeinzustand wesentlich gebessert noch die Anlage eines Anus praeter (nach 3 Monaten) vermieden werden; Tod nach 9 1/2 Monaten.
- Über die dritte Patientin wird in der Kasuistik (Fall 3) berichtet.

b) Kasuistik:

Aus dem Krankengut werden nun einige typische und auch einige bemerkenswerte Verläufe herausgegriffen und geschildert.

1) B.B. ♂, 79 Jahre:

Zustand nach anteriorer Resektion mit Coecostomie und Sigmoidrectostomie; nach 3 Jahren Anastomosenrezidiv in 10 cm Höhe: ein ulzerierendes Adeno-Carcinom, das bereits die Umgebung infiltriert (CS IV). Wegen allgemeiner Inoperabilität wird eine Reihe von Verschorfungen vorgenommen. Bei der rektoskopischen Kontrolle sieht man nach einer Woche einen schwarze Nekrose und gelblich-weißen Schorf, nach 14 Tagen ist das Lumen frei. Nach weiteren 10 Wochen erfolgt die zweite Vereisung des inzwischen harten, flachen, ans Becken fixierten Tumors, der nach 5 Wochen mit starker Blutungsneigung rezidiert. 8 Monate nach Behandlungsbeginn zeigt sich eine solide Narbenbildung, es besteht kein intraluminales Wachstum, dafür eine tiefe Ulzeration mit schmierigem Belag. Trotz ständiger Rezidive geht es dem Patienten subjektiv gut, er ist auch deshalb nicht immer zu einer rechtzeitigen Weiterbehandlung zu bewegen.

1 Jahr nach Behandlungsbeginn ist makroskopisch kein Tumor mehr zu erkennen, nur noch ein 2x2 cm großer Defekt der Rectum-Hinterwand, dahinter das fibrinös belegte Os sacrum. Der Patient läßt sich leider immer seltener kontrollieren, so daß das Lumen nach 4 Monaten schlitzförmig stenosiert erscheint. Die durch Infiltration des Plexus

sacralis entstandenen Schmerzen können nur noch radiotherapeutisch angegangen werden. Ein Anus praeter sigmoideus wird unvermeidlich. Tod in Kachexie.

Zwar scheint uns durch die Vereisungen bei diesem Patienten der tumoröse Prozeß immer wieder aufgehalten worden zu sein, es erhebt sich aber in Anbetracht des zunehmenden Widerstandes gegen jede Art der Behandlung die Frage nach den Grenzen der Behandlungspflicht (siehe Diskussion).

2) K.S., ♂, 70 Jahre:

Zustand nach Fulguration. Bei der Erst untersuchung zeigt sich ein ulzerierender Tumor an der rechten Rectumwand in 9-13 cm Höhe, der das Lumen fast zur Hälfte einengt (CS III). Da der Patient eine Operation ablehnt und ein Anus praeter ihm wegen Amaurose erhebliche Schwierigkeiten bereiten würde, wird in über 20 Kryositzungen eine lokale Tumorreduktion angestrebt. Dabei steht der gute Allgemeinzustand des Patienten in auffälligem Gegensatz zur Stenosierungstendenz des Tumors, der gelegentlich Beschwerden in Form von Stuhlunregelmäßigkeiten und Tenesmen macht.

6 Monate nach Behandlungsbeginn ist das Lumen fast völlig frei, bald darauf entwickelt sich jedoch eine zirkuläre Stenose, die sich bioptisch überraschenderweise als Narbengewebe erweist. 9 Monate nach Behandlungsbeginn nimmt die Neigung zu ringförmiger Stenosierung trotz wiederholten Frierens zu. Da es sich vorwiegend um Granulationsgewebe handelt, scheint uns die Anlage eines Anus praeter auf lange Sicht fast unvermeidlich, läßt sich jedoch innerhalb unseres Beobachtungszeitraumes (22 Monate) immer wieder hinauschieben. Es hat sich also ein Gleichgewicht zwischen Tumorprogression und Narbenbildung einerseits und Tumorreduktion bzw. Lumenerweiterung andererseits herausgebildet, dank der Einsicht und Mitarbeit des Patienten.

Das Verhalten des CEA - Titers zu Beginn der Behandlung zeigt Abbildung 9:

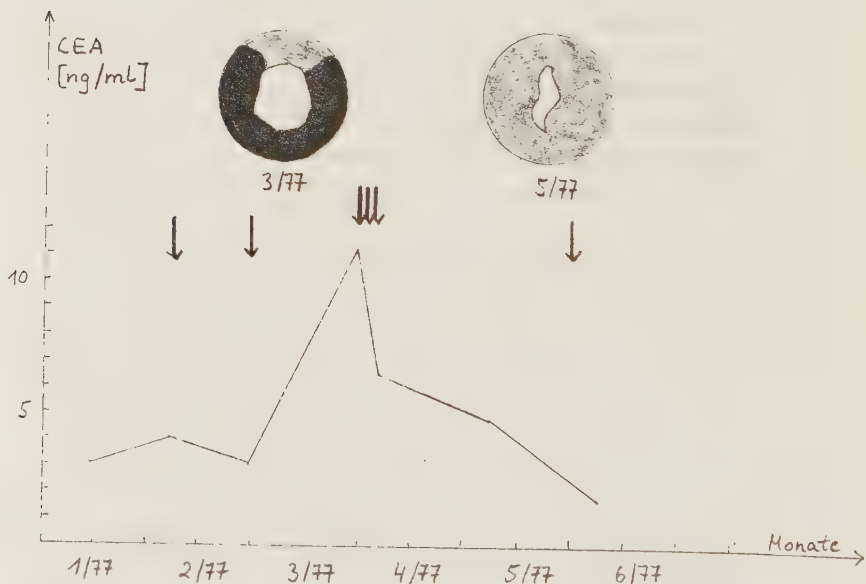
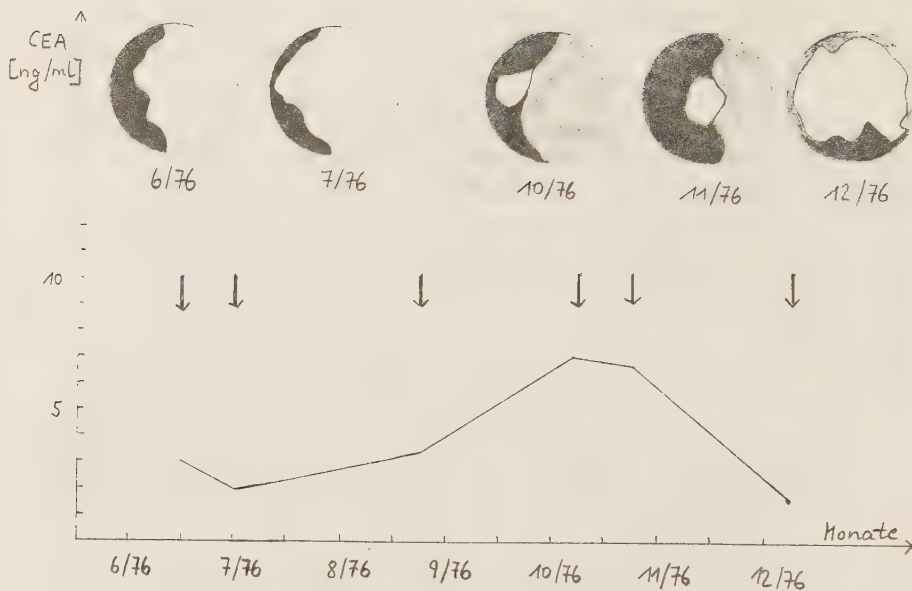


Abb.9: CEA-Titer-Verlauf und Lokalbefund (schemat. Darstellung der rektoskopischen Ansicht; schwarz= Tumor, grau= gesunde Schleimhaut oder Narbengewebe, weiß= Darmlumen)
 ↓ = Kryotherapie

Die in Abbildung 9 deutlich erkennbare Beziehung zwischen CEA - Spiegel und Tumorprogredienz bzw. -regression nach Kryotherapie konnte auch bei den meisten anderen Patienten festgestellt werden. Hohe CEA - Werte fanden sich bei massivem Tumorstadium und reduziertem Allgemeinzustand, drastische Titerabfälle sah man nach intensiver, d.h. in kurzen Abständen erfolgender Kryobehandlung, entsprechend dem Lokalbefund.

3) I.L., ♀, 55 Jahre:

Als Beispiel für temporäre Inoperabilität sei hier der Verlauf einer Patientin mit fortgeschrittenem Anal-Carcinom geschildert. Nach 4-jähriger Behandlung von "Hämorrhoiden" und einer "Analfistel" bietet sich bei der Erstuntersuchung das Bild eines ulzerierenden, infiltrierenden Anal-Carcinoms (Plattenepithel-Ca), das bereits $\frac{3}{4}$ des Sphincters durchsetzt und zu Inkontinenz geführt hat (Abb.10):

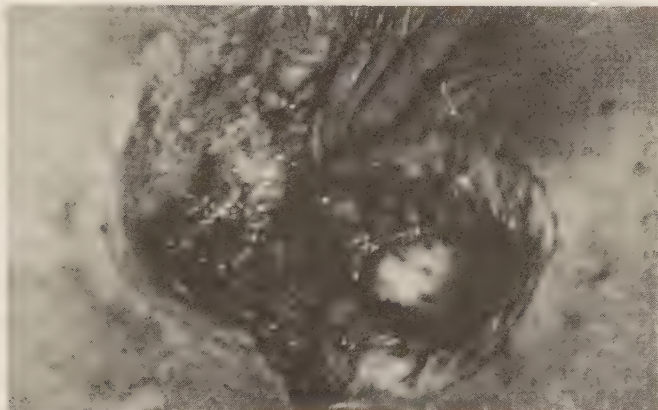


Abb.10: Ulzerierendes Anal-Ca vor Kryotherapie

Der Tumor (Stadium $T_4N_3M_1$) infiltriert bereits die hintere Vaginalwand, aus der linken Leiste wird ein weicher nekrotischer Lymphknoten entfernt. Wegen eines intra operationem entstehenden Pneumothorax besteht temporäre Inoperabilität, zur Devitalisierung der Tumormassen wird daher an zwei Stellen eine Kältenekrose gesetzt. Nach einer Woche kann eine partielle Sigma-Rectum-Resektion mit Anlage eines Anus praeter durchgeführt werden, weitere Vereisungen im Analbereich folgen.

Bei der Kontrolle nach 14 Tagen zeigt sich eine überraschend gute Reinigung des Wundgebietes (Abb.11). Wenig später erfolgt sakrale Tumor-Rectum-Resektion mit partieller Vaginalresektion. Die weiterführende Behandlung besteht in Radiatio und Vereisung eines Anal-Rezidivs.

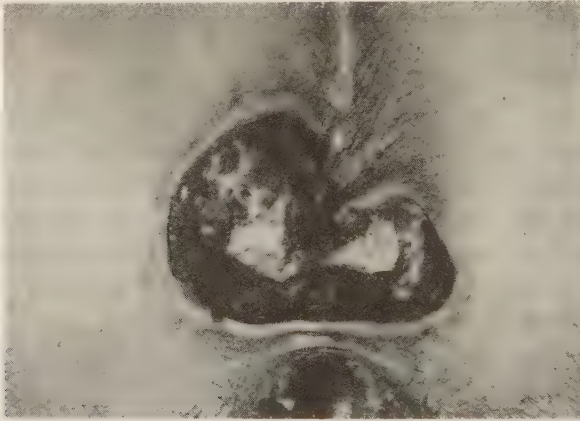


Abb.11: Anal-Ca 14 Tage nach Vereisung

4) S.S. ♂, 64 Jahre:

Dieser Patient kam in sehr schlechtem Allgemeinzustand zur Untersuchung, bei der wir einen derben, ulzerierten Tumor an der rechten Darmwand 3 cm ab ano feststellten (CS III+M). Wegen allgemeiner Inoperabilität (absolute Arrhythmie) und bereits eingetretener Metastasierung in die Lunge verschorften wir den blutenden, aus dem Anus herauswachsenden Tumor an drei Stellen.

Nach 3 Wochen war eine sehr gute Rückbildung zu verzeichnen, nach weiteren Vereisungen im Abstand von drei und fünf Wochen besserte sich das Allgemeinbefinden zusehends. 3 Monate nach Behandlungsbeginn ist der Patient beschwerdefrei bei regelmäßigem Stuhlgang, makroskopisch ist außer einigen Verhärtungen vom Tumor nichts mehr zu sehen (Abb.12)

17 Monate nach Behandlungsbeginn und 6 Monate seit Beendigung der Kryotherapie ist es zu ausgedehnter Metastasierung gekommen.

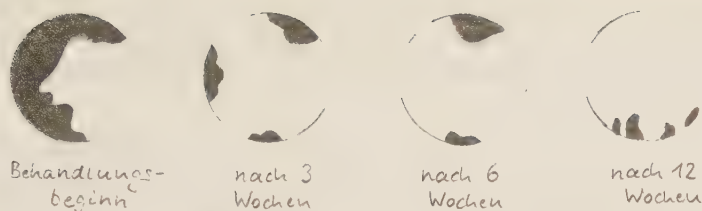


Abb.12: Rektoskopischer Lokalbefund im Verlauf der Kryotherapie (Patient Nr.4)

5) E.R.g, 80 Jahre:

Rektoskopisch imponierte ein flacher, 5-DM-Stück großer Tumor mit zentraler Ulzeration in 6-9 cm Höhe (CS III). Nachdem wegen allgemeiner Inoperabilität an einer Stelle vereist worden war, stellten wir nach 4 Wochen eine strahlenförmige Narbe fest, der Allgemeinzustand hatte sich gebessert, die Patientin hatte wieder geregelten Stuhlgang. Nach Vereisung zweier erbsgroßer Knoten am Narbenrand sahen wir 2 Monate später nur noch eine strangförmige Narbe, die sich im Laufe von 6 Wochen in zwei weißliche Knötchen umwandelte. Nach weiteren 3 Wochen war das Rectum makroskopisch und biotisch tumorfrei (Abb.13)

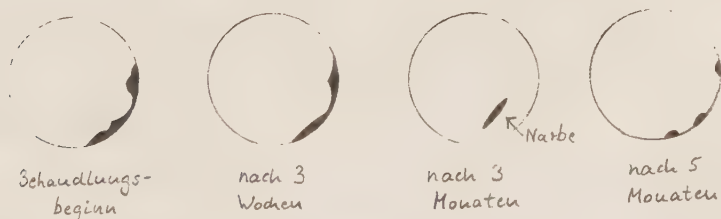


Abb.13: Rektoskopische Verlaufskontrolle: makroskopisch tumorfrei nach 5 Monaten Kryotherapie (Pat.Nr.5)

4 Monate später stellten wir eine chronisch Ulzeration am Ort des ehemaligen Tumors fest, ein Malignom konnte nicht nachgewiesen werden. Erst 16 Monate nach Behandlungsbeginn kam es zu einem retrorrektalen Rezidiv mit pararektal vergrößerten, derben, unverschieblichen Lymphknoten; es wurde elektrochirurgisch durch partielle Rectumwand-Exzision ent-

fernt. Das Allgemeinbefinden war unverändert gut, auch als 21. Monate nach Behandlungsbeginn ein erneutes, 0,5 cm großes Rezidiv wiederum kryochirurgisch angegangen werden mußte.

6) T.W. ♂, 35 Jahre:

Vor 3 Jahren trat zum erstenmal ein haselnußgroßer Knoten in der rechten Leiste auf, der sich als anaplastisches Epitheloidzell-Sarkom erwies. Nachdem zwei Rezidive bereits mit Semicastratio, Tumorexzision und Lymphadenektomie angegangen worden waren, zwang ein erneutes Rezidiv nach 6 Monaten zu nochmaliger Exzision, wobei wir die Basis des Tumors, die nicht vollständig auslösbar war, ergänzend vereisten.

Leider wurde dadurch das Auftreten eines weiteren Lokalrezidivs nach 6 1/2 Monaten nicht verhindert, trotzdem scheint die Vereisung eine zusätzliche technische Möglichkeit zur Überwindung lokaler Inoperabilität zu sein.

Diese wenigen Verläufe zeigen keineswegs spektakuläre Erfolge der Kryochirurgie, sie sind jedoch geeignet, Einblick in die Problematik der Therapie zu gewähren, über die in der Diskussion noch zu reden sein wird.

Tabelle 5 orientiert zusammenfassend über alle kryochirurgisch behandelten Patienten mit Rectum-Carcinom:

	Alter	Stadium+ Tumorart	Behandlungs- dauer	AZ	Lokalbefund	Komplikationen
1) ♂	79	CS IV, p	20 M (†)	↔	Tumorreduk- tion (Defekt- heilung)	leichte Sik- kerblutungen
2) ♂	47	CS IV+M c	1x Kryo (†nach 9M)	↓	Tumorreduk- tion	
3) ♂	70	CS III c	22 M	↑	Reduktion, Narbenstenose	Tenesmen, Blutungen (3x schwer)
4) ♂	59	CS IV+M c	5 M			Behandlg. ab- gebrochen
5) ♀	80	CS III p	18 M	↑	lange tumor- frei, Rezidiv nach 17 M	
6) ♂	70	CS IV p	4 M			Weiterbe- handlung ab- gelehnt

	Alter	Stadium+ Tumortyp	Behandlungs- dauer	AZ	Lokalbefund	Komplikation
7) ♂	64	CS III+M p	17 M	↑	rektoskop.+ biopsisch tumorfrei	
8) ♀	80	CS III p	2 M	↑	Reduktion	Perforation + Pelveo- peritonitis
9) ♂	70	CS II p	12 M	↑	rektoskop. +biopsisch tumorfrei	Anal-Ekzem
10) ♂	79	CS III p	13 M	↑	Reduktion, Narbenstenose	
11) ♀	82	CS IV p	13 M	↓	Reduktion, Narbenstenose	Blutung (1x schwer)
12) ♂	81	CS III p	13 M	↑	Reduktion	
13) ♂	71	CS II p	12 M	↔	Rezidiv nach 5 M	
14) ♂	75	CS III p	11 M	↑	Rezidive	
15) ♀	54	CS III c	11 M	↔	Reduktion	
16) ♂	76	CS IV+M	9 M (†)	↑	Rezidive	Art.Arro- sionsblutg. im Intervall
17) ♀	73	CS III c	10 M	↑	makroskop. tumorfrei, Rezidiv nach 9 M	
18) ♂	56	CS IV+M p	3 1/2 M (†)	↓	Rezidive, Tumor unbe- einflußt	
19) ♂	77	CS IV c	10 M	↑	Reduktion	Paradoxe Diarrhoen, partielle Inkontinenz
20) ♂	77	CS IV p	10 M	↑	Rezidive	
21) ♂	76	CS IV p	6 M (†)	↑	Reduktion, nach 5 M Sigma-Anus	

Tabelle 5: Übersicht über alle kryochirurgisch behandelten

Patienten mit Rectum-Ca

p = polypös, c = circular-stenosierend, M = Monate,
AZ = Allgemeinzustand, ↑ = gebessert, ↓ = verschlech-
tert, ↔ = unverändert

c) Vergleichsgruppe:

Im gleichen Zeitraum wurden 17 Patienten palliativ operiert: Gruppe A mit 9 Patienten (7♂, 2♀) im Alter von 46-85 Jahren wurde wegen lokaler Inoperabilität mit einem Anus praeter (sigmoideus oder transversalis) versorgt. Gruppe B mit 8 Patienten (4♂, 4♀) im Alter von 46-80 Jahren wurde palliativ reseziert (2 kontinenzerhaltende anteriore Resektionen, 6 abdominoperineale Resektionen mit endständigem Sigma-Anus); in dieser Gruppe waren 3 CS III, 3 CS IV und 2 CS IV+M, in Gruppe A 5 CS IV, 3 CS IV+M und 1 CS III (85 Jahre), alle bis auf letztgenannten Patienten waren lokal inoperabel.

Von Gruppe A starben während des Beobachtungszeitraumes 6 Patienten (=66,6%), von Gruppe B 3 Patienten (=37,5%). Bei den Verstorbenen handelt es sich entweder um sehr fortgeschrittene Tumorstadien (CS IV, CS IV+M) oder um Patienten in sehr hohem Alter (80 Jahre).

Tabelle 6 bringt eine Gegenüberstellung dieser Patienten mit den kryochirurgisch Behandelten, wobei nicht für alle ein vergleichbarer Partner gefunden werden konnte (deshalb nur 10 Paare):

1	a	80 J ♂ CS IV	10 cm, c	APR+Anus	† nach 1 1/2 M
	b	77 J ♂ CS IV	9-14 cm, c	Kryo	lebt nach 10 M
2	a	60 J ♂ CS IV	8 cm, p	APR	lebt nach 12 M
	b	76 J ♂ CS IV	8-18cm, p	Kryo	† nach 4 M
3	a	65 J ♀ CS III	9 cm, c	APR+Anus	lebt nach 12 M
	b	73 J ♀ CS III	4-8cm, c	Kryo+Anus	lebt nach 10 M
4	a	46 J ♂ CS IV+M	7-12cm,	APR+Anus	† nach 12 M
	b	47 J ♂ CS IV+M	12 cm, c	Kryo	† nach 9 M
5	a	73 J ♀ CS IV	10 cm	Sigma-Anus	lebt nach 19 M
	b	82 J ♀ CS IV	5 cm, c	Kryo	lebt nach 14 M
6	a	70 J ♂ CS IV	7 cm, c	Sigma-Anus	† nach 6 M
	b	77 J ♂ CS IV	9 cm	Kryo	lebt nach 10 M

E.f.

7 {	69 J	♂	CS IV	12 cm,p	Sigma-Anus	lebt nach 12 M
	79 J	♂	CS IV	10-12cm,p	Kryo	lebt nach 20 M
8 {	85 J	♂	CS III	13 cm,p	Sigma-Anus	nach 3 M
	81 J	♂	CS III	4-10cm,p	Kryo	lebt nach 12 M
9 {	51 J	♂	CS IV+M	8 cm,p	Sigma-Anus	nach 9 M
	56 J	♂	CS IV+M	6-10cm,p	Kryo	nach 3 M
10 {	46 J	♂	CS IV+M	12 cm,p	Anus transv.	nach 7 1/2 M
	59 J	♂	CS IV+M	11 cm,c	Kryo	lebt nach 5 M

Tabelle 6: J = Jahre, cm = Höhenlokalisation des Tumors, M = Monate, c = circular-stenosierend, p = polypös-ulcerierend, APR = abdominoperineale Resektion

Erläuterungen zu Tabelle 6:

- 1) Patienten 1a - 4 a wurden palliativ reseziert, Patienten 5a - 10a bekamen Anus praeter
- 2) Bei der Paarbildung wurden nur Patienten mit gleichem Geschlecht und gleicher Stadieneinteilung gegenübergestellt. Tumorlokalisation und Alter schwanken dagegen in einigen Fällen nicht unerheblich. Welche Rolle die Altersdifferenz spielt, geht aus den amtlichen Sterbetafeln des Statistischen Jahrbuches hervor (72); (Abb. 14):

4.10 Sterbetafeln in abgekürzter Form*)

Vollendetes Altersjahr x ¹⁾	Männlich										Weiblich									
	1901/10	1924/26	1949/51	1962/62	1970/72	1972/74	1901/10	1924/26	1932/34	1949/51	1960/62	1970/72	1972/74							
Lebenserwartung in Jahren im Alter x																				
0	44,82	55,97	59,86	64,56	66,86	67,41	67,87	48,33	58,82	62,81	68,48	72,39	73,83	74,36						
1	55,12	62,24	64,43	67,80	68,31	68,20	68,61	57,20	63,89	66,41	71,01	73,46	74,32	74,30						
2	56,39	62,26	64,03	67,08	67,46	67,31	67,70	58,47	63,85	65,96	70,26	72,60	73,42	73,88						
3	55,15	60,09	61,70	64,47	64,68	64,49	64,86	57,27	61,62	63,56	67,61	69,78	70,56	71,01						
10	51,16	55,63	57,28	59,76	59,88	59,68	60,03	53,35	57,11	59,09	62,84	64,93	65,70	66,14						
15	46,71	51,00	52,62	54,98	55,02	54,81	55,16	49,00	52,47	54,39	57,99	60,02	60,79	61,22						
20	42,56	46,70	48,16	50,34	50,34	50,21	50,53	44,34	48,09	49,84	53,74	55,17	55,97	56,39						
25	38,59	42,70	43,83	45,83	45,70	45,65	45,93	40,84	43,92	45,43	48,55	50,33	51,14	51,54						
30	34,55	38,56	39,47	41,32	41,14	41,00	41,24	36,94	39,76	41,05	43,89	45,53	46,30	46,70						
35	30,53	34,30	35,13	36,80	36,50	36,35	36,58	33,04	35,56	36,67	39,26	40,78	41,50	41,90						
40	26,64	30,05	30,83	32,32	31,91	31,77	31,99	29,16	31,37	32,33	34,67	36,09	36,77	37,15						
45	22,94	25,90	26,61	27,93	27,41	27,33	27,54	25,25	27,20	28,02	30,14	31,48	32,14	32,52						
50	19,43	21,89	22,54	23,75	23,10	23,05	23,27	21,35	23,12	23,85	25,75	27,00	27,65	28,01						
55	16,16	18,09	18,69	19,85	19,08	19,02	19,25	17,64	19,20	19,85	21,50	22,65	23,32	23,67						
60	13,14	14,60	15,11	16,20	15,49	15,31	15,52	14,17	15,51	16,07	17,46	18,48	19,12	19,46						
65	10,40	11,46	11,87	12,84	12,36	12,06	12,20	11,09	12,17	12,60	13,72	14,60	15,18	15,48						
70	7,99	8,74	9,05	9,84	9,60	9,35	9,43	8,45	9,27	9,58	10,42	11,12	11,63	11,88						
75	5,97	6,50	6,68	7,28	7,10	7,17	7,19	6,30	6,87	7,09	7,68	8,16	8,59	8,79						
80	4,38	4,77	4,84	5,24	5,24	5,36	5,40	4,65	5,06	5,15	5,57	5,85	6,16	6,30						
85	3,19	3,50	3,52	3,72	3,76	3,92	3,97	3,40	3,76	3,70	4,02	4,17	4,37	4,46						
90	2,35	2,68	2,63	2,66	2,69	2,81	2,87	2,58	2,92	2,72	2,89	3,03	3,16	3,20						

Abb.14: Auszug aus den Sterbetafeln des Statistischen Jahrbuches 1976

Danach verringert sich die Lebenserwartung eines 65-Jährigen gegenüber der eines 60-Jährigen um 21%, die eines 70-Jährigen gegenüber der eines 60-Jährigen um 39%, wobei die Minderung der Lebenserwartung mit zunehmendem Alter und zunehmender Altersdifferenz immer größer wird. Bei Paar 2 beträgt die Differenz 16 Jahre, d.h. Patient 2b hätte als Gesunder eine um 54% geringere Lebenserwartung als Patient 2a. Ob der Tod nach 4 Monaten hierdurch mitbedingt oder allein eine Metastasierungsfolge ist, kann nicht entschieden werden. Jedenfalls scheint das Alter in fortgeschrittenen Stadien eine immer geringere Rolle zu spielen.

- 3) Für manche Patienten waren 2 oder mehr Vergleichspartner vorhanden, deren Daten hier noch aufgeführt seien:

Statt Patient 6a: -68 J ♂ CS IV, lebt nach 20 M
 -68 J ♂ CS IV, lebt nach 11 M

Statt Patient 8b: -70 J ♂ CS III, lebt nach 22 M
 -75 J ♂ CS III, lebt nach 11 M
 -79 J ♂ CS III, lebt nach 12 M

Statt Patient 3b: -80 J ♀ CS III, lebt nach 18 M

Beobachtungen, die sich aus Tabelle 6 ergeben:

- 1) Die Prognose hängt in erster Linie ab vom klinischen Stadium, unabhängig vom Lebensalter bei Behandlungsbeginn bei Patienten in fortgeschrittenem Stadium. Da ein maligner Prozeß bei jüngeren Patienten erfahrungsgemäß schneller fortschreitet, handelt es sich bei den Patienten mit CS IV+M meist um 40-60-Jährige. Von ihnen überlebt keiner länger als 1 Jahr, unabhängig von der Art der Behandlung.
- 2) Patienten mit CS IV leben bis zu 20 Monaten, sofern keine Metastasierung eintritt und die Palliativoperation keine letalen Komplikationen zur Folge hat (Patient 1a starb an respiratorischer Insuffizienz). Es fällt auf, daß nach Entfernung des Primärtumors (palliativ Resezierte) kein Tod als Metastasierungsfolge auftrat (1a, 2a, 3a); dies war sowohl bei den mit Anus-*praeter* Versorgten als auch bei Kryo-Patienten

der Fall (6a,2b).

- 3) Patienten mit CS III leben bis zu 22 Monaten, unabhängig von der Art der Behandlung. Rezidive sind häufig, führen aber zu keiner wesentlichen subjektiven Beeinträchtigung.
- 4) Die Art der palliativen Therapie scheint keinen Einfluß auf die zu erwartende Lebensdauer zu haben, größere Differenzen bezüglich der Überlebenszeit sind auf höheres Alter zurückzuführen (Paar 1,2 und 8). Der Einfluß auf die Qualität der restlichen Lebenszeit wird in nachfolgender Diskussion untersucht.

3) Diskussion

In Übereinstimmung mit den in Teil A3 genannten Autoren sind wir der Überzeugung, daß die Vereisung maligner Tumoren bei entsprechender Indikation eine geeignete und praktikable Methode darstellt, bei palliativer Zielsetzung eine lokale Tumorreduktion zu erzielen. In nachfolgender Diskussion soll nun die Methode mit ihren Vor- und Nachteilen, insbesondere im Vergleich mit anderen palliativen Verfahren, beurteilt werden.

- a) Hat die Kryotherapie einen Einfluß auf die Prognose?

In der erreichbaren Literatur gibt es nicht viele Erfahrungsberichte über die kryochirurgische Entfernung von Rectum-Carcinomen. LANGER und REIFFERSCHIED (47) berichten von einer 3-Jahres-Überlebenszeit von 70% bei 27 inoperablen Patienten, von denen mehr als die Hälfte rezidivfrei geblieben sei. GAGE (24) gibt eine 10-Monats-Überlebenszeit von 37,5% an und WALZEL (80) schreibt über 27 Patienten, die teils allein kryochirurgisch, teils in Kombination mit operativen Verfahren behandelt wurden, ohne Angaben zur Überlebenszeit zu machen.

Von unseren Patienten überlebten 66,6 % 10 Monate und länger, von der Vergleichsgruppe nur 47 %. Die Aussagekraft solcher Angaben erscheint jedoch fraglich, da sie nur dann als Vergleichsgrundlage dienen können, wenn eine genügend große Zahl von Patienten über längere Zeiträume

beobachtet wird; auch müßten dann von allen Autoren Stadieneinteilung und Tumorart genau beschrieben werden. Ein Vergleich mit elektrochirurgisch behandelten Patienten ist schwierig, da es sich meist um frühe Stadien handelt. SWERDLOW und SALVATI (76) berichten von 69%-iger Rezidivfreiheit nach 3 Jahren in Fällen von Dukes A und B, JACKMAN (45) schreibt von 96% 8-Jahres-Überleben bei 85% Ca-in-situ bzw. Grad 1 -- wir dagegen hatten von Anfang an nur Palliativtherapie im Auge, und entsprechend bestand unser Krankengut zu 86% aus den Stadien CS III, CS IV und CS IV+M.

Ein Einfluß der Tumormorphologie auf den Behandlungserfolg - CRILE und TURNBULL (14) geben polypösen Tumoren die besten Chancen für Elektrokoagulation - läßt sich zwar nicht hinsichtlich der Lebensdauer nachweisen, es fällt jedoch auf, daß es sich in allen Fällen von passagerer Tumorfreiheit um polypöse Tumoren handelt, während bei Patienten mit zirkulär-stenosierenden Carcinomen die Besserung des Allgemeinbefindens im Vordergrund steht. Polypöse Tumoren sind für die Kryosonde besser zugänglich, maximale Tumorentfernung scheint bei ihnen eher möglich zu sein. Bezüglich der Prognose können allerdings keine Aussagen gemacht werden, da nicht bekannt ist, welcher Tumortyp eher infiltriert bzw. metastasiert.

Die Frage, ob Kryotherapie einen Einfluß auf die Überlebenszeit hat, läßt sich daher im Augenblick nicht beantworten. Aufgrund aller Erfahrungen als Ergebnis der eigenen Untersuchung kann jedoch mit Sicherheit festgestellt werden, daß durch Kryotherapie keine Verkürzung der Überlebenszeit eintritt.

Vergleicht man die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit Rectum-Carcinom, bei denen eine Colostomie durchgeführt wurde, mit derjenigen von Kryo-Patienten, so fällt allerdings auf, daß - im Gegensatz zu den palliativ Resezierten mit Entfernung des Primärtumors - die kryochirurgisch Behandelten in den meisten Fällen länger leben (Tab.6).

Eine Randomisierung zur Beantwortung der gestellten Frage scheidet wegen ethischer Bedenken aus. Es bleibt

daher nur die Möglichkeit, einen längeren Zeitraum, z.B. 5-10 Jahre, abzuwarten und größere Kollektive miteinander zu vergleichen.

b) Wie sind die Komplikationen im Vergleich zu anderen palliativen Verfahren?

- Zu kreislaufwirksamen Blutungen kam es bei 3 Patienten (14%). Leichtere plötzliche Blutabgänge im Intervall und Sickerblutungen nach dem Auftauen sind unbedeutend. In einem Fall kam es im Intervall zu einer arteriellen Arrosionsblutung, hervorgerufen durch die Abstoßung des Schorfes, die eine Umstechungsligatur erforderte. Die Blutungsneigung nach Elektrokoagulation wird recht unterschiedlich beschrieben: geringfügige (14) bis schwere Blutungen in 22% und 12% der Fälle (50,74). Insgesamt scheinen Blutungen nach Vereisung weniger oft aufzutreten als nach Hitzeverschorfung.
- Die Gefahr der Perforation besteht grundsätzlich bei höhergelegenen Tumoren, etwa 10 cm ab ano. Die einzige Perforation (4,8%) ereignete sich bereits in 7 cm Höhe bei normalem Sondendruck, aber sehr weichem Gewebe. Die sich entwickelnde Pelveoperitonitis konnte antibiotisch beherrscht werden. Diese Komplikation ist bei Elektrokoagulation recht gering (2,5% bzw. 2,4%) (50,74); wir sind der Meinung, daß sie mit der Kältemethode durch vorsichtiges Vorgehen, d.h. geringe initiale Frierdauer, mit großer Wahrscheinlichkeit vermieden werden kann.
- Abszesse, Vaginalfisteln und Fieber traten im Gegensatz zu oben genannten Autoren nicht auf, wohl aber ein Analekzem durch nässende Absonderung während der Phase der Schorflösung und 1 Fall von partieller Inkontinenz bei paradoxer Diarrhoe.
- Als wesentliche Komplikation ist die Neigung zu narbiger Stenosierung bei zirkulär wachsenden Tumoren anzusehen; sie trat bei 3 Patienten auf (=14%). In diesen Fällen scheint die Vereisung nicht so aussichtsreich zu sein, zumal es sich meist um massive Tumoren handelt, die zu häufigen Behandlungen zwingen. Auch bei nicht zirkulär wachsenden Prozessen ist Vorsicht geboten, da die gesunde Schleimhaut leicht

mitangefroren wird. Diese Komplikation kann allerdings bei Elektrokoagulation wesentlich häufiger auftreten (46%) (76).

- Sämtliche Komplikationen, die im Zusammenhang mit operativen Eingriffen auftreten können (z.B. respiratorische Insuffizienz), entfallen, wenn man vom äußerst geringen Risiko einer Spinalanästhesie absieht.

c) Welche Bedeutung kommt der Messung von CEA-Titern zu?

Die Verlaufsbeobachtung der CEA-Titer im Zusammenhang mit der Vereisung erlaubt noch keine Aussage über den Zusammenhang zwischen Tumorstadium, Obstruktionsgrad, Tumorart und CEA-Titer, so wie SUGARBAKER ihn beschrieb (75). Es konnte aber bei 70% der Patienten ein Titer-Abfall nach Vereisung festgestellt werden (vgl. Abb.9, S.30), der sowohl mit der Änderung des Lokalbefundes als auch mit der Besserung des Allgemeinzustandes korrelierte (21). Es bleibt zu prüfen, ob die Art der Obstruktionsbeseitigung für den Titerabfall eine Rolle spielt. Jedenfalls scheint die Verlaufskontrolle von CEA einen Anhalt dafür zu liefern, wann Kryotherapie noch sinnvoll ist, abgesehen vom lokalen Effekt (21).

d) Welches sind die Nachteile der Methode?

- Nachteilig erscheint uns die Tatsache, daß die Ausdehnung des malignen Prozesses bei massiven Tumoren am Anfang nicht abzuschätzen ist und erst im Laufe mehrerer Sitzungen kontrollierbar wird. Blindes "Hineinfrieren" kann nur kurzzeitig und bei distalen Carcinomen gewagt werden, um den Devitalisierungsprozeß in Gang zu setzen.
- Die relativ lange Heilungsdauer von 2-3 Wochen scheint lästig zu sein, erweist sich aber als vorteilhaft, da es zu sauberer Granulation kommt und die Kryonekrose immunitätsfördernd zu sein scheint (s.S.20).
- Ein nicht unwesentlicher Aspekt sind die Anschaffungskosten für das Gerät (~ 30 000.- DM), so daß die Methode größeren Kliniken vorbehalten bleibt.
- Ein Nachteil für den Patienten liegt auch darin, daß der Tumor immer wieder kontrolliert und wiedervereist werden muß. Abgesehen von oft langen Anfahrten, haben manche Patienten das Gefühl, es geschehe nichts Wesentliches und

fühlen sich als Experimentierobjekt. Wenn es nicht gelingt, von der Notwendigkeit häufiger Kontrollen zu überzeugen, muß der Wunsch des Patienten, in Ruhe sterben zu können, respektiert werden.

e) Welche Vorteile bietet die Methode?

- Rasche Besserung des Allgemeinbefindens:
mit Ausnahme kachektischer Patienten und sehr fortgeschrittener Tumorstadien (CS IV+M); selbst in diesen Fällen war vorübergehend eine Erleichterung zu erreichen.
- Lokale Besserung:
Geregelter Stuhlgang setzt bald nach Beseitigung der Obstruktion ein, Schmerz und Blutungen lassen schnell nach. GILL's Behauptung, die palliativen Vorteile gingen auf Kosten der Kontinenz (28), können wir nicht zustimmen.
- Geringe Komplikationen (siehe oben).
- Geringe Belastung des Patienten:
die Behandlung in Spinalanästhesie beanspruchte in keinem Fall mehr als 15 Minuten (Elektrokoagulation dauert 15 - 90 Minuten); die Klinik konnte spätestens nach 24 Stunden verlassen werden.
- Vermeiden einer Colostomie:
ein Hauptmotiv für die Vereisung von Rectum-Carcinomen war die Idee, dem Patienten möglichst lange einen künstlichen Ausgang zu ersparen. Die Abneigung gegen diese trotz technischer Verbesserungen immer noch belastende Palliativlösung war an der konsequenten Ablehnung eines Anus praeter bei 4 Patienten zu sehen. Bei Stenosierungstendenz scheint dieser Eingriff im Wettlauf mit der Zeit jedoch unumgänglich zu werden.
- Ein wesentlicher Vorteil gegenüber allen anderen palliativen Verfahren liegt in der Natur der Kälteläsion:
schlagartige Inaktivierung des Tumors durch rasches Frieren, keine Zellverschleppung wegen gleichzeitiger Hämostasie (vgl.S.5). Dieses Prinzip der Devitalisierung kann unter drei Aspekten gesehen werden:
 - 1) palliative Inaktivierung bei CS IV und CS IV+M,
 - 2) bei temporärer Inoperabilität, um Zeit zu gewinnen,
 - 3) Verhinderung von Metastasenbildung intra operationem.

In Punkt 3) sehen wir eine Möglichkeit, die Kryochirurgie ergänzend kurativ einzusetzen, in Übereinstimmung mit Autoren auch anderer Fachrichtungen (vgl. Teil I, 2).

Schließlich soll nicht unerwähnt bleiben, daß über den Wert der Kryotherapie im Rahmen einer kombinierten (interdisziplinären) Tumorbehandlung noch keine Erfahrungen vorliegen. Erste Versuche an der Chirurgischen Universitätsklinik München, Kryotherapie mit Radiotherapie zu kombinieren, geben zu der Hoffnung Anlaß, daß hier eine Verbesserung des palliativen Vorgehens erzielt werden kann.

f) Abschließend die Indikationen zur Kryotherapie:

- 1) Lokale Inoperabilität (CS III, CS IV) mit oder ohne Metastasierung (CS III+M, CS IV+M);
alle rektoskopisch erreichbaren Tumoren;
bei Tumoren der Rectum-Vorderwand bei Frauen und im Bereich der peritonealen Umschlagfalte ist besondere Vorsicht geboten,
- 2) bei allgemeiner Inoperabilität und Operationsverweigerung auch CS II (alternativ Elektrokoagulation),
- 3) Unzumutbarkeit eines Anus praeter, z.B. bei Erblindung,
- 4) präoperative Devitalisierung,
- 5) ergänzende intraoperative Vereisung von chirurgisch nicht angehbaren Prozessen, z.B. Lebermetastasen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Kryotherapie stellt eine wertvolle, wenig traumatische Behandlungsform in einigen klinischen Fachgebieten dar, insbesondere in der Dermatologie, der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und der Neurochirurgie. Dies ist auch die Erfahrung der klinischen Erprobung der Kryotherapie im chirurgischen Fachbereich.

21 Patienten mit Rectum-Carcinom (16 ♂, 5 ♀) wurden innerhalb von 2 Jahren kryochirurgisch behandelt, außerdem 3 Patienten mit Anal-Carcinom, 3 mit Lebermetastasen, 1 mit Gallenblasen-Carcinom, 1 mit einem Sarkom-Rezidiv und 2 mit Condylomata acuminata. Den Mittelpunkt der Verlaufsbeobachtung bildete die

Gruppe mit Rectum-Carcinom. Ein Vergleich mit palliativ Operierten zeigte keinen Einfluß auf die Überlebenszeit, wohl aber qualitative Unterschiede. Im Vergleich zur Elektrokoagulation erscheinen die Komplikationen geringer (leichte Blutungen und Narbenstenosen). Die Vereisungstherapie stellt damit eine Bereicherung der palliativen Möglichkeiten dar.

Literaturverzeichnis

- 1) ABLIN, R.J., SOANES, W.A., GONDER, M.J.: Clinical and Experimental Considerations of the Immunologic Response to Prostatic and Other Accessory Glands Tissues of Reproduction. - Urol.int.25 (1970) 511-539
- 2) ABLIN, R.J., SOANES, W.A., GONDER, M.J.: Prospects for Cryo-immunotherapy in Cases of Metastasizing Carcinoma of the Prostate. - Cryobiology 8 (1971) 271-279
- 3) ASBACH, H.W., BERSCH, W., HOCHBERG, K.: Die Wirkung extremer Kälte auf große Gefäße. - Urologe A 14 (1975) 150-153
- 4) BARRON, J.: Diverse Methods of Managing Hemorrhoids: Ligation with Cryotherapy. - Dis.Col.& Rect.16, No.3 (1973) 178-9
- 5) BEAHRS, O.H.: Status of fulguration and cryosurgery in the management of colonic and rectal cancer and polyps. - Cancer 34 (1974) 965-968
- 6) BLACKWOOD, J., MOORE, F.T., PACE, W.G.: Cryotherapy for Malignant Tumors. - Cryobiology 4 (1967) 33-38
- 7) BREINING, H., HELFAP, B., LANGER, S. und LYMBEROPOULOS, S.: Die Kryonekrose und ihre Abheilung am Magen und Darm. - Z. Gastroenterologie 12 (1974) 385-394
- 8) CAHAN, W.G.: Cryosurgery of malignant and benign tumors. - Fed.proc. 24 (Suppl.14,15) (1965) 241-248
- 9) CHANDLER, J.R.: Cryosurgery in the Management of Tumors of the Head and Neck. - South.med.journal 64 (1971) 1440-45
- 10) CONWAY, J.: Preliminary Report of Cataract Extraction by freezing. - Brit.J.Ophthal.49 (1965) 141-145
- 11) COOK, N.: Cryosurgery of Migraine. - Headache 12 (1973) 143-50
- 12) COOPER, J.S.: Cryogenic surgery for cancer. - Fed.Proc.24 (Suppl.15) (1965) 237-240
- 13) COOPER, I.S.: Cryogenic surgery. - Surg.Annu.2 (1970) 239-64
- 14) CRILE, G., TURNBULL, R.: The Role of Electrocoagulation in the Treatment of Carcinomas of the Rectum. - Surg.Gyn.& Obstet. 135 (1972) 391-396
- 15) DESANTO, L.W.: Symposium on Malignancy III. The curative, palliative and adjunctive Uses of Cryosurgery in the Head & Neck. - Laryngoscope 82 (1972) 1282-1291

- 16) DETRANO, S.J.: The Role of Cryosurgery in Management of Ano-rectal Disease: 350 cases. - Dis.Col.& Rect.18 (1975) 284-88
- 17) DUKES, C.E.: Classification of Cancer of the rectum. - Path.Bact.35 (1932) 323
- 18) FARACI, R.P., BAGLEY, D.H. et al.: Mechanism of heightened Tumor Immunity induced by Cryosurgery. - The am.Surgeon (1975) 309-311
- 19) FARACI, R.P., BAGLEY, D.H. et al.: In vitro demonstration of cryosurgical augmentation of tumor immunity. - Surgery 77 (1975) 433-438
- 20) FARACI, R.P., BAGLEY, D.H. et al.: The Effect of Curative Cryosurgery on the tumour-specific Immune Response of C 57 Mice. - Cryobiology 12 (1975) 175
- 21) FEIFEL, G., BEUTEL, V. and LAMERZ, R.: Cryotherapy for Palliation in Rectal Carcinoma. - Front.gastrointest. Res.Vol.5 - MS 16 - (1978) 1-5
- 22) FRASER, J., GILL, W.: Observations on ultra-frozen tissue. - Brit.J.Surg.54 (1967) 770
- 23) FRASER, J.: Cryosurgery. - Prog.Surg.14 (1975) 136-159
- 24) GAGE, A.A.: Cryotherapy for Inoperable Rectal Cancer. - Dis.Colon & Rectum 11 (1968) 36-44
- 25) GAGE, A.A.: Cryosurgery for Oral and Pharyngeal Carcinoma. - The Am.J.of Surg. 118 (1969) 669-672
- 26) GAGE, A.A., PURNENDO, D.: Cryosurgery for Pilonidal Disease. - The Am.J.of Surg.133 (1977) 249-254
- 27) GANZ, H.: Histological Examinations on the hemostatic effect of Cryosurgery. - Minerva Med.65 (1974) 3651-54
- 28) GILL, W., LONG, W. et al.: Cryosurgery for Neoplasia. - Brit. J.Surg.57 (1970) 494-502
- 29) GILL, W., DaCOSTA, J., FRASER, J.: The control and predictability of a cryolesion. - Cryobiology 6 (1970) 347
- 30) GILL, W., FRASER, J. et al.: The Cryosurgical Lesion. - The am. Surgeon (1970) 437-445
- 31) GOLDWYN, R.M., ROSOFF, Ch.B.: Cryosurgery for large Hemangiomas in Adults. - Plastic & Reconstr.Surgery 43 (1969) 605-611
- 32) GOLIGHER, J.C.: Cryosurgery for Hemorrhoids. - Dis.Col.& Rect. 19 (1976) 213-218

- 33) GONDER, M.J., SOANES, W.A., SHULMAN, S.: Cryosurgical Treatment of the Prostate. - Invest.Urol.3 (1966) 372-378
- 34) GOTTSCHALK, E., DIETERICH, F., ELTAHIR, K.: Allgemeine biologische Grundlagen der Kryochirurgie. - Z.Aerztl.Fortbild.65 (1971) 949-952
- 35) GOTTSCHALK, E., DIETERICH, F. et al.: Morphologische Veränderungen bei Applikation extremer Kältegrade. - Zbl.Chir.96 (1971) 996-1000
- 36) GOTTSCHALK, E., DIETERICH, F. et al.: Das Verhalten der Gefäße unter extremer Kälteeinwirkung. - Z.exp.Chir.4 (1971) 283-87
- 37) GOTTSCHALK, E., DIETERICH, F. und ELTAHIR, K.: Kryochirurgie. - Zbl.Chir.98 (1973) 956-967
- 38) HASCHEK, H.: Kältechirurgie in der Urologie. - Acta chirurgica Austriaca 3 (1971) 62-91
- 39) HAUSAMEN, von J.E., OHLER, W., REUTHER, J.: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die hämostyptische Eigenschaft der extremen Kälte. - Dtsch.Zahnärztl.Z. 29 (1974) 1078-84
- 40) HEBERER, G. et al.: Chirurgie, Springer-Verlag (1977) 420
- 41) HENSCHEL, W.F., NÜSSGEN, W.: Eisanästhesie. - Dt. Hoffmann-La-Roche-AG, Grenzach/Baden
- 42) HOLDEN, H.B., MCKELVIE, P.: Cryosurgery in the Treatment of Head and Neck Neoplasia. - Brit.J.Surg.59 (1972) 709-712
- 43) HOLDEN, H.B., SAUNDERS, S.: Cryosurgery: Its Scientific Basis and Clinical Application. - Practitioner 210 (1973) 543-550
- 44) HOLDEN, H.B.: Practical Cryosurgery. - London, 1975
- 45) JACKMAN, R.: Conservative Management of Selected Patients with Carcinoma of the Rectum. - Dis.Colon & Rectum 4 (1961) 429-434
- 46) KRWAWICZ, T.: Cryosurgical Treatment of Herpes simplex keratitis. - Brit.J.Ophthal.49 (1965) 37-39
- 47) LANGER, S., REIFFERSCHIED, M.: Möglichkeiten und Grenzen der Kryotherapie in der Chirurgie. - Aktuelle Chir.10 (1975) 307-314
- 48) LARGIADER, F., UHLSCHMID, F., GATTIKER, H.H.: Kryochirurgie von Lungenmetastasen. - Thoraxchirurgie 23 (1975) 515-522
- 49) LEWIS, M.J.: Cryosurgical Hemorrhoidectomy: A Follow-up Report. - Dis.Col.& Rect.15 (1972) 128-134

- 50) MADDEN, J., KANDALAFT, S.: Clinical Evaluation of Electro-coagulation in the Treatment of Cancer of the Rectum. - Am.J.Surg.122 (1971) 347-352
- 51) MASON, A.: Rectal Cancer: The Spectrum of Selective Surgery. - Proc.roy.Soc.Med.69 (1976) 237-244
- 52) MARCOVE, R.C., MILLER, T.R.: The Treatment of Primary and Metastatic localized Bone Tumors by Cryosurgery. - Surg.Clin. of North America 49 (1969) 421-430
- 53) MAZUR, P.: Causes of injury in frozen and thawed cells. - Fed.Proc.24 (Suppl.15) (1965) 175
- 54) MAZUR, P.: Theoretical and experimental Effects of Cooling and Warming Velocity on the Survival of frozen and thawed cells. - Cryobiology 2 (1966) 181-192
- 55) MAZUR, P.: Cryobiology: The Freezing of Biological Systems. - Science 143 (1970) 939-949
- 56) MERYMAN, H.T.: Mechanics of freezing in living cells and tissues. - Science 124 (1956) 515
- 57) MORITA, H. et al.: Effect of Cryosurgical Freezing on Tumor growth. - Gann 63 (1972) 625-627
- 58) NAGASUE, N.: Release of Lysosomal Enzyme β -Glucuronidase after Hepatic Cryosurgery. - Arch.Surg.110 (1975) 713
- 59) NEEL, H.B., KETCHAM, A.S., HAMMOND, W.G.: Experimental Evaluation of in situ oncocide for primary Tumour Therapy: Comparison of tumor-specific immunity after complete excision, cryonecrosis and ligation. - Laryngoscope 83 (1973) 376-387
- 60) NOLAN, J.: Observations on Thermal Burns treated with Liquid Nitrogen. - Intern.Surg.52 (1969) 351-353
- 61) O'CONNOR, J.J.: The Role of Cryosurgery in Management of Anorectal Disease: A Study of Cryosurgical Techniques. - Dis.Col.& Rect.18 (1975) 298-300
- 62) OH, Ch.: Treatment of Hemorrhoids and Application of Cryotechnique. - MtSinai J.Med.42 (1975) 179-204
- 63) PAUL, B.: Kryobiologische Grundlagen und ihre Anwendung in der Medizin. - Z.Aerztli.Fortbild.66 (1972) 485-490
- 64) ROTHENBORG, H.W.: The Influence of Blood Flow on Freezing and Thawing Rates of Living Tissues. - Cryobiology 6 (1970) 512-514

- 65) SAVIN, S.: The Role of Cryosurgery in Management of Ano-rectal Disease: Preliminary Report on Results. - Dis.Col.& Rect.18 (1975) 292-297
- 66) SCHEUER, H.: Kältechirurgie und ihre Anwendungsmöglichkeiten. - Med.Klin.71 (1976) 1692-93
- 67) SCHMIDT, J.: Cryosurgical prostatectomy. - American Cancer Society's National Conference on Urologic Cancer, Washington, D.C. March (1973) 29-31
- 68) SHULMAN, S., YANTORNO, C., BRONSON, P.: Cryo-Immunology: A Method of Immunization to Autologous Tissue. - Proc.Soc.Exp.Biol. Med.124 (1967) 658-661
- 69) SHULMAN, S., BRANDT, E.J., YANTORNO, C.: Studies in Cryo-Immunology II. Tissue and Species Specificity of the autoantibody Response and Comparison with Iso-Immunization. - Immunology 14 (1968) 149-158
- 70) SGUAZZI, A., BRACCO, D.: A Historical Account of the technical means used in Cryotherapy. - Minerva Med.65 (1974) 3718-22
- 71) SMITH, J., FRASER, J.: An estimation of tissue damage and thermal history in the cryolesion. - Cryobiology 11 (1974) 139
- 72) Statistisches Jahrbuch, 1976
- 73) STEFFENS, L.: Erste Erfahrungen mit der Kryotherapie des Penis-Carcinoms. - Therapiewoche 26a (1976) 1358
- 74) STRAUSS, A. et al.: Surgical Diathermy of Carcinoma of the Rectum. - Jour.A.M.A.104 (1935) 1480-1484
- 75) SUGARBAKER, P.H.: Carcinoembryonic Antigen (CEA) Assays in Obstructive Colorectal Cancer. - Ann.of Surgery 184 (1976) 752-757
- 76) SWERDLOW, D.B., SALVATI, E.P.: Electrocoagulation of Carcinoma of the Rectum. - Dis.Col.& Rect.15 (1972) 228-232
- 77) TORRE, D.: Cutaneous Cryosurgery. - New York State J.of Medicine 70 (1970) 2551-2554
- 78) TORRE, D.: Cryosurgery of Premalignant and Malignant Skin Lesions. - Cutis 8 (1971) 123-129
- 79) TOWNSEND, D.E.: Cryosurgery. - Obstet.Gynecol.Annu.4 (1975) 331-345
- 80) WALZEL, C.: Zur kryochirurgischen Tumorbehandlung. - Chirurg 47 (1976) 289-293

- 81) WHITTAKER,D.K.: Ice Crystals formed in Tissues during Cryosurgery. I.Light Microscopy. - Cryobiology 11 (1974) 192-201
- 82) WHITTAKER,D.K.: Ice Crystals formed in Tissues during Cryosurgery. II.Electron Microscopy. - Cryobiology 11 (1974) 202-217
- 83) WILLIAMS,L,HAQ,I.U.,ELEM,B.: Cryodestruction of Hemorrhoids. - Brit.Med.J.1 (1973) 666-668
- 84) WOHLRAB,F.: Zur Problematik der histochemischen Erfassung von Enzymaktivitäten in Gewebeschnitten nach einem Frier- und Tauprozeß. - Zeitschr.f.med.Lab.techn.12 (1971) 65-81
- 85) YANTORNO,C. et al.: Studies in Cryo-Immunology - I. The production of antibodies to urogenital tissue in consequence of freezing treatment. - Immunology 12 (1967) 395-410
- 86) ZACARIAN,S.A.: Cryosurgery for Cancer of the Skin and Pre-malignant Tumors. - Contemp.Surgery 2 (1970) 24-26
- 87) ZACARIAN,S.A.: Cryosurgery for Cutaneous Carcinoma. - Dermatology Digest 9 (1970) 49-56
- 88) ZAPPI,E.: Immunologic Reactions after Experimental Cryosurgery to the Reproductive System of the Male Rabbit. I.The humoral response. - Am.J.Surg.129 (1975) 545-551

An dieser Stelle sei mir erlaubt, Herrn Prof.Dr.G.Heberer zu danken für die Möglichkeit, den praktischen Teil meiner Arbeit an seiner Klinik durchführen zu können.

Mein ganz besonderer Dank und meine Hochachtung gilt Herrn Prof.Dr.G. Feifel, nicht nur für die Überlassung des interessanten Themas, sondern vor allem für seine ständige Diskussionsbereitschaft und die vielen Anregungen, durch die ich meine Arbeit sowie klinische Probleme überhaupt in ihrer Vielseitigkeit sehen lernte.

Auch den Mitarbeitern des "Magenlabors", insbesondere Frau Haberkamp, möchte ich für manche praktische Hilfe danken.

Lebenslauf

Ich wurde am 29.7.1952 in München geboren, als Tochter von Max Beutel und Ilse Beutel, geb. Edelmann.

Nachdem ich von 1958 bis 1962 die Volksschule an der Werdenfelsstraße besucht hatte, ging ich ins neusprachliche Louise-Schröder-Gymnasium in München, wo ich im Juni 1971 mein Abitur ablegte.

Im Sommersemester 1972 begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians-Universität in München, das ich im November 1978 erfolgreich beendete.

